

UNIVERZITA KARLOVA
3. LÉKAŘSKÁ FAKULTA

Ústav hygieny



Lukáš Kolařík

Vliv výživy na rozvoj hematologických onemocnění

*Impact of nutrition on the development of
haematological diseases*

Bakalářská práce

Praha, listopad 2018

Autor práce: Lukáš Kolařík

Studijní program: Specializace ve zdravotnictví

Bakalářský studijní obor: Veřejné zdravotnictví

Vedoucí práce: **doc. MUDr. Pavel Dlouhý, Ph.D.**

Pracoviště vedoucího práce: **Ústav hygieny 3. LF UK**

Předpokládaný termín obhajoby: 10. června 2019

Prohlášení

Prohlašuji, že jsem předkládanou práci vypracoval samostatně a použil výhradně uvedené citované prameny, literaturu a další odborné zdroje. Současně dávám svolení k tomu, aby má bakalářská práce byla používána ke studijním účelům.

Souhlasím s trvalým uložením elektronické verze mé práce v databázi systému meziuniverzitního projektu Theses.cz za účelem soustavné kontroly podobnosti kvalifikačních prací. Potvrzuji, že tištěná i elektronická verze v Studijním informačním systému UK je totožná.

V Praze dne 5. listopadu 2018

Lukáš Kolařík

Poděkování

Na tomto místě bych rád poděkoval svému školiteli, doc. MUDr. Dlouhému, Ph.D., za cenné rady a pomoc při psaní mé bakalářské práce. Rád bych také poděkoval lékařům z oddělení klinické hematologie z Fakultní nemocnice v Motole, MUDr. Ivaně Hochové a MUDr. Eleně Vodičkové, za rady v oblasti klinického projevu hematologických nemocnění. V neposlední řadě bych chtěl poděkovat své rodině, která mě po dobu psaní práce a celého studia podporovala.

Obsah

ÚVOD	4
1. DEFINICE VÝŽIVY	7
1.1 Podmínky výživy	7
2. FYZIOLOGICKÁ MORFOLOGIE A FYZIOLOGIE KREVNÍCH BUNĚK	9
2.1. TROMBOCYTY	9
2.2. ERYTROCITY	11
2.3. LEUKOCYTY	15
2.3.1. MONOCYTÁRNÍ ŘADA	16
2.3.2. GRANULOCYTÁRNÍ ŘADA	18
2.3.3. LYMFOCYTÁRNÍ ŘADA	22
2.4. LABORATORNÍ PARAMETRY KREVNÍCH BUNĚK	26
3. FYZIOLOGIE HEMOSTÁZY A HEMOKOAGULACE	30
4. VLIV VÝŽIVY NA VZNIK HEMATOLOGICKÉHO ONEMOCNĚNÍ	33
4.1. NUTRIČNÍ DEFICITY	33
4.1.1. DEFICIT KYSELINY LISTOVÉ	33
4.1.2. DEFICIT VITAMÍNU B ₁₂	35
4.1.3. DEFICIT VITAMÍNU K	36
4.1.4. DEFICIT VITAMÍNU E	38
4.1.5. DEFICIT ŽELEZA	39
4.1.6. DEFICIT MĚDI	42
4.1.8. DEFICIT KALCIA	42
4.2. KONZUMACE POTRAVIN OBSAHUJÍCÍ SÓJU	43
4.3. INTERFERENCE LÉČBY KUMARINY PŘI STRAVĚ BOHATÉ NA VITAMÍN K	45
5. ŽIVOTNÍ STYL	
5.1. VEGETARIÁNSTVÍ	47
5.2. VEGANSTVÍ	49
6. VYBRANÉ KAZUISTIKY	51
7. DISKUZE	62
ZÁVĚR	64
SOUHRN	65
SUMMARY	67
SEZNAM POUŽITÉ LITERATURY	69
SEZNAM OBRÁZKŮ, TABULEK A GRAFŮ	71

Úvod

Téma své bakalářské práce jsem si vybral z důvodu zaměstnání na oddělení klinické hematologie ve Fakultní nemocnici v Motole. Ve své praxi se každý den setkávám s hematologickými onemocněními. Část těchto onemocnění vzniká čistě na genetickém podkladě například hemoglobinopatie, talasemie aj. Některá vznikají na podkladě životního stylu a vlivem nesprávné výživy. Zde jsem si položil otázku, do jaké míry může člověk ovlivnit rozvoj hematologického onemocnění? Další otázku, na kterou bych chtěl svoji bakalářskou práci odpovědět, je možnost prevence proti vzniku určitých hematologických onemocnění.

Dobře známé, i mezi laickou veřejností, jsou faktory, které ovlivňují lidské zdraví tzv. determinanty lidského zdraví. Mezi determinanty lidského zdraví řadíme pět faktorů, které utvářejí zdraví člověka a vzájemně se ovlivňují. Řadíme sem genetickou predispozici, socio-ekonomické faktory, životní prostředí, zdravotní péči a životní styl. Právě životnímu stylu, zahrnující i výživu, bych se chtěl ve své práci věnovat.

Mezi nejčastější příčiny vzniku hematologických onemocnění z poruch výživy, jsou nutriční deficiency. Jedná se o deficiency stopových prvků jako je železo, způsobující sideropenickou anémii, či deficit mědi. Dále deficiency vitamínů například vitamínu B₁₂ či kyseliny listové, zapříčiňující megaloblastovou anémii, či deficit vitamínu K, který způsobuje poruchy krevního srážení, tzv. koagulopatie. Podle dostupných informací ze Světové zdravotnické organizace (dále jen WHO) patří anémie k nejčastějším onemocněním na světě.

Praktickou část bakalářské práce věnuji výsledkům krevních testů a morfologickým změnám na krevních buňkách, vznikajících v důsledku nesprávné výživy. Cílem je ukázat laboratorní výsledky a morfologické změny na buňkách vznikající následkem nutričních deficitů.

1. Definice výživy

Výživa je proces vedoucí k přijímání organických a anorganických látek z vnějšího prostředí do organismu. Mezi základní živiny řadíme sacharidy, lipidy a proteiny, dále látky nutričně významné, jako jsou minerální látky, vitamíny, stopové prvky aj. Všechny přijímané látky jsou v našem organismu metabolizovány za pomoci biochemických procesů. Lidský metabolismus můžeme dělit na katabolické a anabolické procesy. Při katabolizmu organismus rozkládá látky složité na látky jednoduché (sacharidy – monosacharidy, lipidy – mastné kyseliny, proteiny – aminokyseliny), tím získává potřebné látky např. jako zdroj energie pro všechny buňky v organismu. Univerzálním zdrojem energie, využitelný pro všechny buňky, je monosacharid glukóza. Opakem katabolických procesů jsou procesy anabolické, kde naopak organismus z látek jednoduchých vytváří látky složité. Takto vytvořené látky mohou sloužit jako stavební substráty či například látky chránící organismus proti infekčnímu agens (protilátky)

1.1 Podmínky výživy

Za hlavní podmínku výživy lze považovat její pozitivní vliv na lidské zdraví. Je důležité, aby výživa neměla negativní důsledky na zdraví jedince. Záleží na tom, aby strava, kterou konzumujeme, byla pestrá, nutričně vyvážená, nutriční příjem koreloval s fyzickou námahou jedince, a aby byla především zdravotně nezávadná. Pestrost stravy je aspekt, který může každý jedinec ovlivnit samostatně. V našich ekonomických podmínkách je dostatek kvalitních potravin i spektrum nabízených potravin je široké. Široké spektrum nabízených potravin považují za riziko, zvýšená konzumace exotických potravin, které mohou vyvolávat řadu alergických reakcí. Nutriční vyváženost výživy nám pomáhají zajistit referenční hodnoty pro příjem živin. Pomocí referenčních hodnot při jejich správném dodržování nemůže dojít u zdravého jedince k nutričnímu deficitu. Referenční hodnoty nám stanovují podrobně doporučené množství pro jednotlivé látky, které by naše denní potrava měla obsahovat tzv. doporučená denní dávka (dále jen DDD). DDD jsou stanovena s ohledem na věk jedince, pohlaví, či zda se jedná o těhotnou, nebo kojící ženu. Velkým problémem dnešní doby je však

korelace nutričního příjmu (příjmu energie) s fyzickou námahou člověka. V pravěku či středověku bylo shánění potravy energeticky náročné. Člověk musel vynaložit velké úsilí pro získání potravin, ať se jednalo o lov či zemědělskou produkci. Dnes již stačí, v lepším případě, zajít nebo zajet do obchodu a potraviny jen vložit do nákupního košíku. V horším případě potraviny doručí až před dveře domu. Další vliv na tento nepoměr má změna zaměstnání. Trávíme daleko více času sezením či minimálním vynaložením energie (například IT, bankovní sektor, pokladní, ekonomie aj). Vliv na tento nepoměr má určitě nabízené spektrum různých sladkých cukrovin a pochutin, pozor i na uměle slazené nápoje. Z ekonomického hlediska je dnes levnější si koupit sladkou sušenku, chipsy či čokoládu nežli kvalitní cereální pečivo s kvalitní šunkou a kouskem zeleniny ke svačině. Právě obsah a množství vázané energie v ohledu na malou velikost těchto pochutin je alarmující. Proto je bohužel 21. století považováno za století chronických onemocnění hromadného výskytu neinfekčního původu. Za nejhorší jed „moderní“ doby je právem považován cukr. Zdravotní nezávadnost potravin samotný spotřebitel přímo ovlivnit nemůže. V této oblasti podnikají příslušné kroky státní úřady, například hygienické stanice, státní veterinární správa či potravinářská a zemědělská inspekce aj. Dále se na kvalitě a nezávadnosti potravin podílí stát a nadnárodní společnosti jako je Evropská unie pomocí zákonů a nařízení upravující např. používané chemické látky v potravinářství, hygienické limity aj.

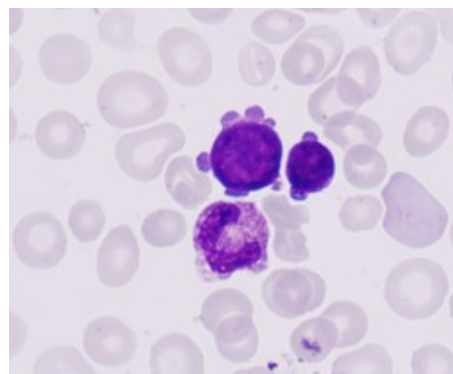
2. Fyziologická morfologie a fyziologie krevních buněk

2.1. Trombocyty

Trombocyty neboli krevní destičky jsou bezjaderné krevní elementy. Jejich hlavní funkcí v lidském organismu je vytvoření primární hemostatické zátky, tím dojde k zástavě krvácení a zacelení místa poranění. Na procesu zástavy krvácení se společně s trombocyty podílí i poraněná céva, plazmatický koagulační systém se svými inhibitory a fibrinolytický systém, společně se svými inhibitory.

Prvním vývojovým stádiem trombocytů, který lze pozorovat světelným mikroskopem je megakaryocyt I typu (megakaryoblast). Megakaryocyt I typu dále vyžívá do megakaryocytu II typu (promegakaryocyt), následně do megakaryocytu III typu (megakaryocyt). Všechna tři vývojová stadia se za fyziologických podmínek vyskytují jen v kostní dřeni (dále jen KD). Konečným vývojovým stádiem je samotný trombocyt (Penka, 2011, str. 71-72).

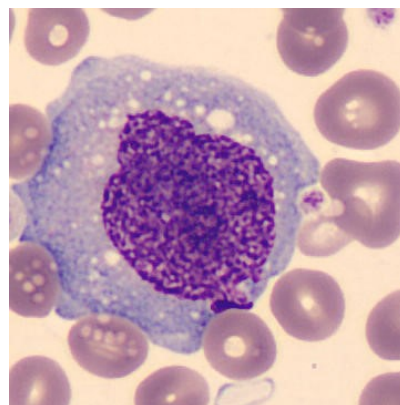
Megakaryocyt I typu: velikost buňky se pohybuje mezi 6-20 μm . Jádru bývá kulaté či oválné, někdy můžeme pozorovat i jádro ledvinovitého tvaru. Jádru bývá uloženo centricky. V jádře pozorujeme dobře viditelná jadérka. Jaderný chromatin je hrubého uspořádání. Kolem jádra je úzký lem středně bazofilní cytoplazmy. Cytoplazma je bez granul a může tvořit výběžky tzv. „bleps“ (Penka, 2011, str. 71), (Pecka, 2002, str. 153).



Obr. č. 1 megakaryocyt I typu

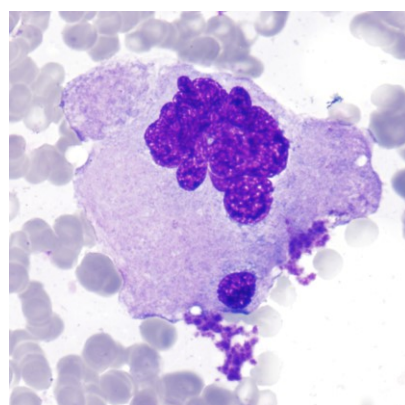
Megakaryocyt II typu: velikost buňky se pohybuje mezi 15-20 μm . Jádru má nepravidelný tvar, můžeme pozorovat zářezy. V jádře mohou být stále patrná

jadérka. Jaderný chromatin je hrubého uspořádání. Cytoplazma je méně bazofilní nežli u megakaryocytu I typu a již začíná obsahovat granula (Penka, 2011, str. 71), (Pecka, 2002, str. 153-154).



Obr. č. 2 megakaryocyt II typu

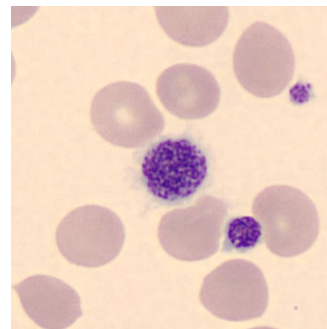
Megakaryocyt III typu: velikost buňky dosahuje až 40-60 μm , největší fyziologická hematopoetická buňka v KD. Jádro má nepravidelný tvar a tvoří tzv. polyploidie (vznik endomitózou). Jaderný chromatin je hrubého uspořádání. Cytoplazma je objemná, růžovořialová s nepravidelným okrajem, obsahuje azurofilní granula. Na okraji můžeme pozorovat odštěpování trombocytů (Penka, 2011, str. 71), (Pecka, 2002, str. 154).



Obr. č. 3 megakaryocyt III typu

Trombocyt: je bezjaderný krevní element. Proces tvorby trombocytů se nazývá megakaryo/trombopoéza. Jeho velikost se pohybuje mezi 1-4 μm .

cytoplazma je modrošedá a obsahuje azurofilní granula. Životnost se pohybuje mezi 7-10 dny. Jsou to jediné „buňky“ z megakaryocytární linie, které se fyziologicky vyskytují v periferní krvi (dále jen PK). Referenční rozmezí jejich počtu v PK 150–300 x10⁹/l (Penka, 2011, str. 72).



Obr. č. 4 trombocyty

Trombocyty obsahují tři typy granul: alfa granula, denzní granula a lyzozomy, které jsou nezbytné pro jejich funkci. Alfa granula obsahují například: von Willebrandův faktor (dále jen vWF), destičkový faktor 4 (dále jen PF4), fibrinogen (dále jen Fbg) a faktor V (dále jen FV), destičkový růstový faktor (dále jen PDGF), β -tromboglobulin, trombospodin, fibronectin, plazminogen aktivátoru inhibitor I, histidin, α_2 -makroglobulin a α_2 -antiplazmin. Denzní granula obsahují například: adenosindifosfát, adenosintrifosfát (dále jen ATP), vápenaté ionty (dále jen Ca²⁺), katecholaminy a serotonin. V lyzozomech jsou obsažené lyzozomální enzymy (Penka, 2011, str. 33).

Jich funkce v primární hemostáze při zástavě krvácení je podmíněna pěti procesy, které trombocyty vykonávají (adheze, agregace, retrakce, tvorba trombinu a produkce PDGF, způsobujícího hojení rány).

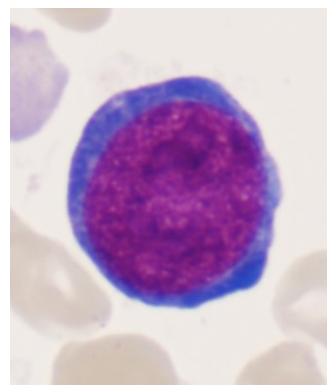
2.2. Erytrocyty

Erytrocyty neboli červené krvinky jsou bezjaderné krevní buňky. Proces vytváření nových erytrocytů se nazývá erytropoéza. Hlavní funkce erytrocytů je transport kyslíku (dále jen O₂) a oxidu uhličitého (dále jen CO₂). Erytrocyty obsahují barvivo hemoglobin (dále jen Hb), který ve své molekule obsahuje ionty dvojmocného železa (dále jen Fe²⁺). Na Fe²⁺ se váží krevní plyny a díky tomu je

erytrocyt schopen distribuce O_2 z plic ke všem tkáním v těle, za současného odběru CO_2 z tkání a jeho následnému transportu do plic.

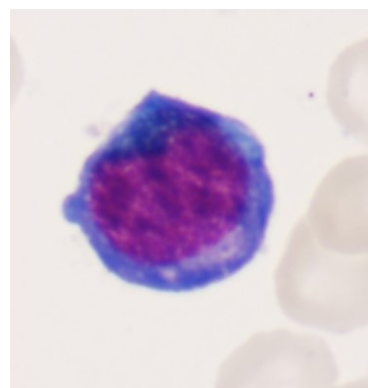
Prvním vývojovým stádiem erytrocytu, který můžeme rozeznat pomocí světelné mikroskopie je proerytroblast. Proerytroblast se dále diferencuje do bazofilního normoblastu, který následně vyzrává v polychromní normoblast, pak následuje ortochromní normoblast, retikulocyt a zralý erytrocyt. V PK se za fyziologických podmínek vyskytují pouze zralé erytrocyty a malé množství retikulocytů (Penka, 2011, str. 67-68).

Proerytroblast: velikost buňky se pohybuje mezi 14-20 μm a je kulatého tvaru. Jádro je uloženo centricky, zaujímá většinu buňky (vysoký nukleo/cytoplazmatický poměr). Jádro obsahuje jedno či více dobře viditelných jadérek. Jaderný chromatin je jemný. Cytoplazma je výrazně bazofilní, tvoří jen malou část buňky. V okolí jádra je viditelné perinukleární projasnění. Můžeme pozorovat i ouškovitý výběžek cytoplazmy (Penka, 2011, str. 67), (Pecka, 2002, str. 98), (Kenneth, 2016, str. 463-464).



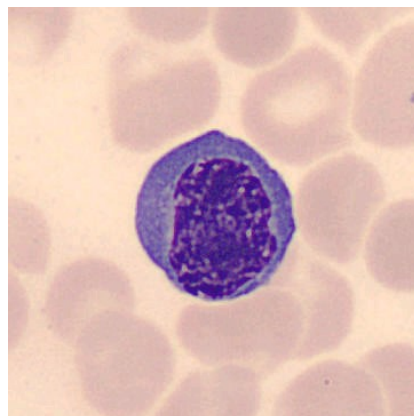
Obr. č. 5 proerytroblast

Bazofilní erytroblast: velikost buňky 12-17 μm . Jádro bývá kulaté či mírně oválné, uložené centricky. Již se zmenšuje nukleo/cytoplazmatický poměr (dále jen N/C poměr). Jaderný chromatin je hrubší nežli u proerytroblastu. Cytoplazma silně bazofilní (Penka, 2011, str. 67), (Pecka, 2002, str. 98), (Kenneth, 2016, str. 464).



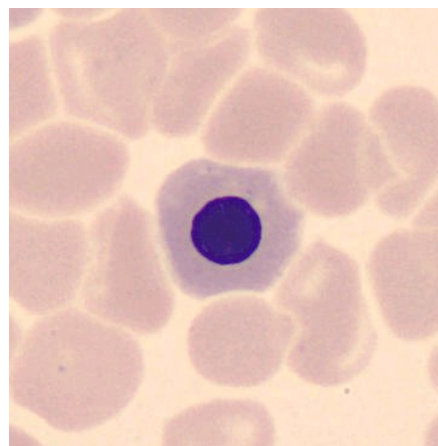
Obr. č. 6 bazofilní erytroblast

Polychromní erytroblast: velikost buňky 12-15 μm . Jádru je kulaté, centricky uložené. Dále se snižuje N/C poměr. Chromatin jádra je hrubší, trámčitého vzhledu. Cytoplazma je modrošedá z důvodu vysoké syntézy Hb (Penka, 2011, str. 67), (Pecka, 2002, str. 98), (Kenneth, 2016, str. 464-465).



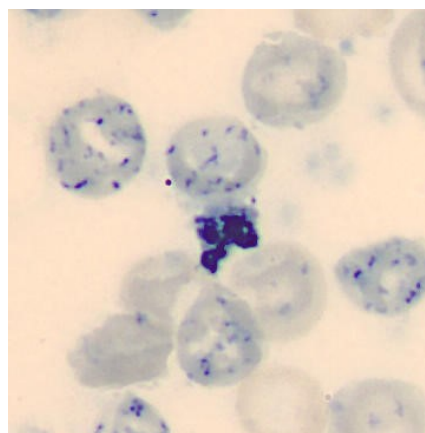
Obr. č. 7 polychromní erytroblast

Ortochromní erytroblast: velikost buňky 8-12 μm . Jádru malé, může být uloženo centricky či excentricky. Jaderný chromatin je kondenzovaný, bez viditelné struktury. Cytoplazma je bohatá růžově zabarvená, již připomíná cytoplazmu zralého erytrocytu (Penka, 2011, str. 67), (Pecka, 2002, str. 98-99), (Kenneth, 2016, str. 465).



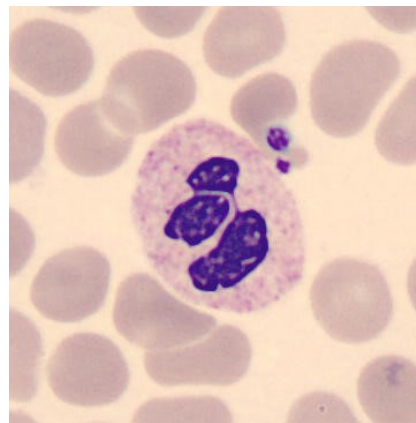
Obr. č. 8 ortochromní normoblast

Retikulocyt: velikost buňky 7-9 μm . Retikulocyt již neobsahuje jádro. Cytoplazma je růžová až růžovošedá, obsahuje zbytky ribonukleové kyseliny (dále jen RNA) označované jako Substantia retikulofilamentosa. Zbytky RNA vidíme v klasickém barvení nátěru PK či KD dle Maye-Gruenwalda-Giemsy jako bazofilní tečkování. Pro lepší zvýraznění musíme použít speciální supravitální barvení, například pomocí brilantkresylovou modří. V supravitálním barvení je pozorujeme ve formě zrn. Fyziologické zastoupení v PK je 0,005-0,015 relativního počtu (Penka, 2011, str. 18, 67), (Pecka, 2002, str. 99).



Obr. č. 9 retikulocyty

Erytrocyt: velikost erytrocytu se pohybuje mezi 6,7-7,7 μm . Cytoplazma je růžová, což je způsobené obsahem Hb. Tvar erytrocytu je bikonkávní (Penka, 2011, str. 67).



Obr. č. 10 erytrocyty a leukocyt

Hemoglobin neboli krevní barvivo zaujímá přibližně 90 % váhy erytrocytu. Hemoglobin se skládá z dvou párů globinových řetězců, čtyř tetrapyrolových prstenců a čtyř atomů Fe^{2+} . Začátek syntézy Hb probíhá v bazofilním erytoblastu a maximum probíhá v polychromním erytoblastu. Zastoupení fyziologických druhů Hb se v průběhu života člověka mění. Nejprve naše erytrocyty obsahují embryonální Hb (dále jen Hb Gower), který je přítomen v první fázi vývoje lidského plodu. Embryonální hemoglobin se skládá z dvou řetězců alfa a dvou řetězců epsilon. Syntéza Hb Gower probíhá přibližně do 10 týdne. Po 10 týdnu vývoje plodu následuje syntéza fetálního Hb (dále jen Hb F). Fetální hemoglobin se skládá ze dvou řetězců alfa a dvou řetězců gama. Jeho syntéza následně trvá po celé období nitroděložního vývoje. Po porodu erytrocyty novorozence stále obsahují vysoké množství HbF, ale kolem 5–7 měsíce života klesne pod 2 %. Po narození se v erytrocytech syntetizuje Hb dospělých: HbA₁ (dva řetězce alfa a dva řetězce beta), HbA₂ (dva řetězce alfa a dva řetězce delta) a HbA₃ který je výsledkem stárnutí HbA (Penka, 2011, str. 20), (Pecka, 2002, str. 119-120).

2.3. Leukocyty

Leukocyty neboli bílé krvinky, jsou jaderné krevní buňky. Hlavní funkcí leukocytů v organismu je ochrana před patologickým agens. Jsou součástí jak nespecifické imunity (fagocytóza), tak specifické imunity (tvorba protilátek).

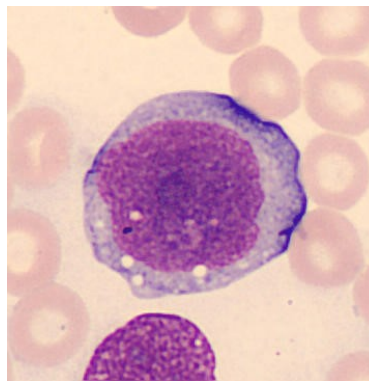
Základní dělení leukocytů je rozděluje na granulocyty a agranulocyty. Mezi granulocyty řadíme neutrofilní, eozinofilní a bazofilní granulocyty. Agranulocyty jsou monocyty a lymfocyty. Lymfocyty dále dělíme na B lymfocyty, T lymfocyty a NK buňky (z angl. natural killer cells – přirozené zabíječe). Z B lymfocytů aktivací vznikají plazmatické buňky.

Proces tvorby a diferenciací leukocytů se nazývá leukopoéza. Diferenciace leukocytů je složitější nežli diferenciací trombocytů či erytrocytů. Její složitost je v místě diferenciací. Zatímco tvorba trombocytů a erytrocytů a jejich následná diferenciací u dospělého člověka za fyziologických podmínek probíhá pouze KD, leukocyty to mají s diferenciací složitější. Tvorba leukocytů sice probíhá v KD, avšak T lymfocyty (Thymové lymfocyty) musejí putovat do thymu, kde probíhá jejich následná diferenciací a selekce.

2.3.1. Monocytární řada

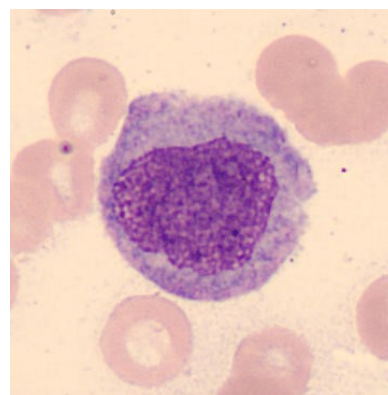
Prvním vývojovým stádiem z monocytární řady, který můžeme rozeznat pomocí světelné mikroskopie je monoblast. Monoblast se následně diferenciuje do promonocytu, a nakonec do monocytu. V PK se za fyziologických podmínek vyskytují pouze monocyty. Monocyty jsou součástí nespecifické imunitní reakce, kterou zprostředkovávají skrze fagocytózu.

Monoblast: velikost buňky se pohybuje mezi 14-22 μm . Jádro je kulaté až oválné, obsahuje jedno či více jadérek. Jaderný chromatin má jemnou strukturu. Cytoplazma je šedá až lehce bazofilní, obvykle neobsahuje granula (Penka, 2011, str. 70).



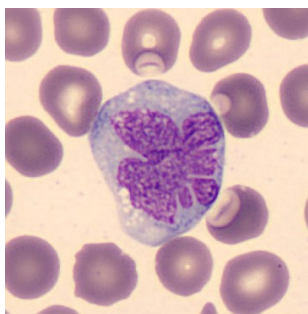
Obr. č. 11 monoblast

Promonocyt: velikost buňky 14-20 μm . Jádru je již nepravidelného tvaru, většinou neobsahuje jadérka. Jaderný chromatin má hrubší strukturu nežli u monoblastu. Cytoplazma je modrošedá a můžeme pozorovat azurofilní granulaci – nespecifickou granulaci (Penka, 2011, str. 70).

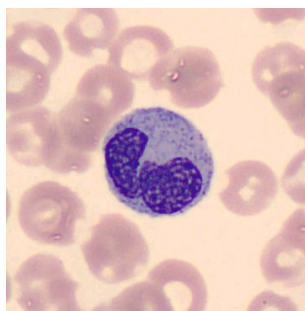


Obr. č. 12 promonocyt

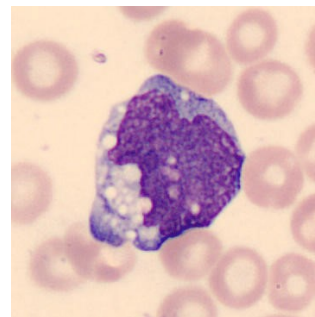
Monocyt: velikost buňky 14-22 μm . Jádru je velice tvarově polymorfní. Jaderný chromatin je hrubší nežli u promonocytu se stuhovým uspořádáním. Cytoplazma je šedá, obsahuje azurofilní granulaci a často pozorujeme výskyt vakuol (Penka, 2011, str. 70).



Obr. č. 13 monocyty



Obr. č. 14 monocyty



Obr. č. 15 monocyty

Monocyt je fyziologicky největší krevní buňkou vyskytující se v PK. Monocyty řadíme mezi makrofágy. V případě nutnosti obrany organismu přestupují monocyty z PK do tkání, kde se z nich stávají makrofágy. Monocyty zvyšují svůj počet v PK při bakteriálních, mykotických či virových infekcích.

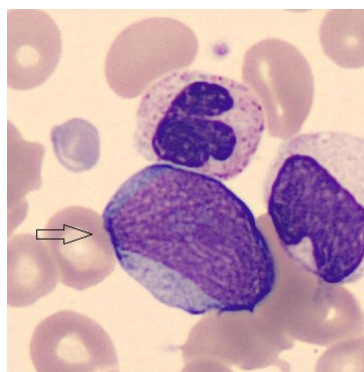
2.3.2. Granulocytární řada

Prvním vývojovým stádiem z granulocytární řady, který můžeme rozeznat pomocí světelné mikroskopie je myeloblast. Myeloblast se následně diferencuje do promyelocytu, myelocytu, metamyelocytu, nesegmentovaného granulocytu, a nakonec do segmentovaného granulocytu. Podle obsahu specifické granulace dělíme granulocyty na neutrofilní, eozinofilní a bazofilní granulocyty. V PK se za fyziologických podmínek vyskytují pouze nesegmentované a segmentované granulocyty.

Granulocyty zvyšují svůj počet v PK, pakliže organismus reaguje na bakteriální, mykotickou a parazitární infekci anebo v případě alergické reakce či otravy olovem. Na parazitární infekci nám odpovídají svým množením eozinofilní granulocyty, které se uplatňují i při alergických reakcích. V alergické reakci se uplatňují i bazofilní elementy, které způsobují projevy alergické reakce. Bazofilní granula obsahují histamin, který uvolňují do krevního oběhu. Zvýšený počet bazofilních granulocytů můžeme pozorovat i u pacientů u kterých došlo k otravě olovem.

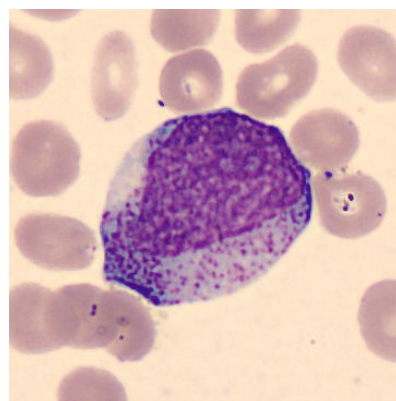
Myeloblast: velikost buňky 10-18 μm . Jádro je kulaté až oválné, zabírá většinu buňky. V jádře se nachází 2-4 jádérka. Chromatin je jemně uspořádaný. Cytoplazma tvoří úzký lem kolem jádra, namodralá s bazofilnější konturou okraje

cytoplazmy, většinou neobsahuje granulaci (Penka, 2011, str. 68), (Kenneth, 2016, str. 925).



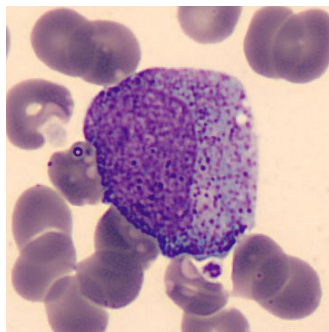
Obr. č. 16 myeloblast

Promyelocyt: velikost buňky 12-20 μm . Jádro zabírá až polovinu buňky, obsahuje 2-4 jadérka. Chromatin je hrubší nežli u myeloblastu. Cytoplazma je světle modrá, obsahuje nespecifickou azurofilní granulaci, viditelné perinukleární projasnění (Penka, 2011, str. 69), (Kenneth, 2016, str. 925).

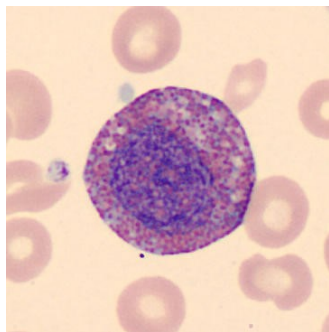


Obr. č. 17 promyelocyt

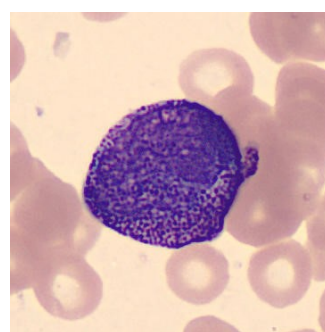
Myelocyt: velikost buňky 12-18 μm . Jádro je kulaté až oválné, centricky či excentricky uložené. U mladého myelocytu se může v jádře nacházet ještě jadérko. Cytoplazma je u mladších myelocytů světle bazofilní a s vyžíváním se mění do růžovofialova. Cytoplazma již obsahuje specifickou granulaci: neutrofilní, eozinofilní a bazofilní (Penka, 2011, str. 69), (Kenneth, 2016, str. 925).



Obr. č. 18 neutrofilní

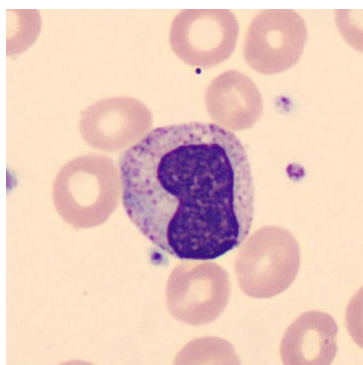


Obr. č. 19 eozinofilní

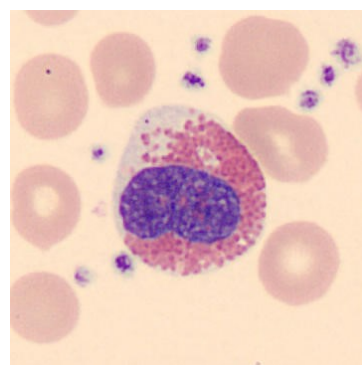


Obr. č. 20 bazofilní myelocyt

Metamyelocyt: velikost buňky 10-18 μm . Jádru ve tvaru ledviny s excentrickým uložením, neobsahuje jadérka. Jaderný chromatin je hrubý políčkovitého charakteru. Cytoplazma již obsahuje specifická granula (Penka, 2011, str. 69), (Kenneth, 2016, str. 925-926).

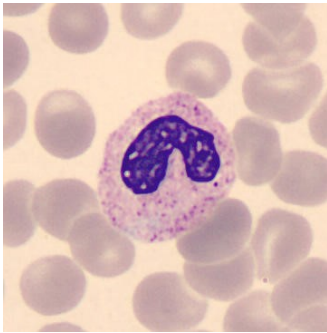


Obr. č. 21 neutrofilní metamyelocyt

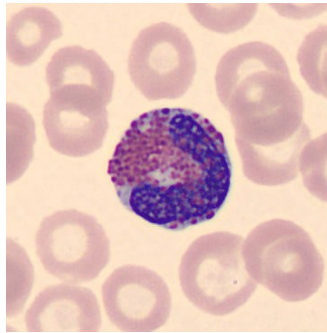


Obr. č. 22 eozinofilní metamyelocyt

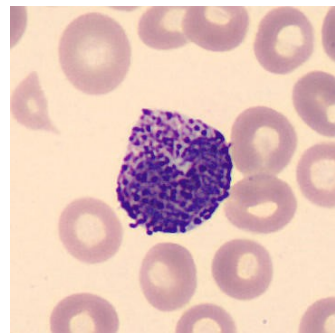
Nesegmentovaný granulocyt = tyč: velikost buňky 9-15 μm . Jádru ve tvaru tyčky, může být různě zahnuté například do tvaru písmene C či S. Jaderný chromatin je hrubý políčkovitého charakteru. Cytoplazma obsahuje specifickou granulaci (Penka, 2011, str. 69), (Kenneth, 2016, str. 926-929).



Obr. č. 23 neutrofilní

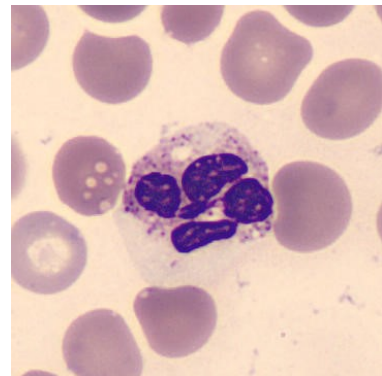


Obr. č. 24 eozinofilní



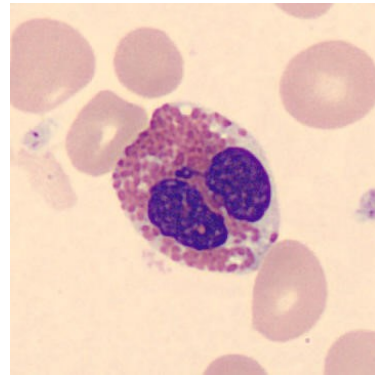
Obr. č. 25 bazofilní tyč

Segmentovaný neutrofilní granulocyt = segment: velikost buňky 9-15 μm . Jádru je tvořeno 2-5 segmenty vzájemně spojených chromatinovými můstky. Tloušťka můstku nesmí být větší nežli $\frac{1}{2}$ nejširšího místa v jádře. Chromatin je velice hrubý, hrudkovitého charakteru. Cytoplazma je oxyfilní a obsahuje neutrofilní granulaci (Penka, 2011, str. 69), (Kenneth, 2016, str. 926-929).



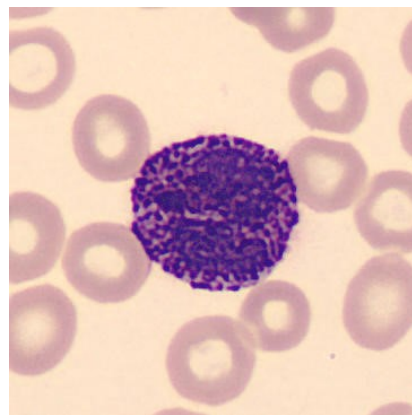
Obr. č. 26 neutrofilní segment

Segmentovaný eozinofilní granulocyt = eozinofil: velikost buňky 9-16 μm . Jádru tvoří 2 segmenty vzájemně spojené můstkem, tvarem připomínajícím brýle či přesýpací hodiny. Struktura chromatinu je stejná jako u segmentovaného neutrofilního granulocytu. Cytoplazma obsahuje eozinofilní granulaci, velikost eozinofilních granul je větší nežli neutrofilních granul (Penka, 2011, str. 69).



Obr. č. 27 eozinofilní segment

Bazofilní segmentovaný granulocyt = bazofil: velikost buňky 9-12 μm . Jádro je členěno na 2-4 segmenty spojených můstky. Chromatin jádra je stejný jako u ostatních segmentovaných granulocytů. Cytoplazma je bezbarvá a obsahuje bazofilní granula. Bazofilní granula mohou zakrýt i strukturu jádra, obsahují histamin (Penka, 2011, str. 70).



Obr. č. 28 bazofilní segment

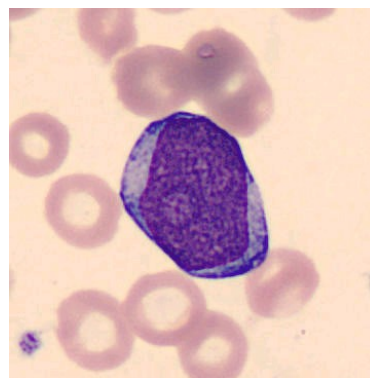
2.3.3. Lymfocytární řada

Prvním vývojovým stádiem z lymfocytární řady, který můžeme rozeznat pomocí světelné mikroskopie je lymfoblast. Lymfoblast dále vyžívá

v prolymfocyt, a nakonec v lymfocyt. Děj tvorby lymfocytů se nazývá lymfopoéza.

Po setkání B lymfocytu s antigenem dochází k jeho další diferenciaci, vytvořením plazmatické buňky. Při této následné diferenciaci dochází k zvětšení objemu buňky a jádra. Jádro je excentricky uloženo. Cytoplazma je tvořena z větší částí endoplazmatickým retikulem, ve kterém probíhá syntéza a skladování protilátek (Pecka, 2002, str. 142).

Lymfoblast: velikost buňky 10-18 μm . Jádro je kulaté, může být různě překládané, obsahuje jedno či více jadérek. Jaderný chromatin je jemný a pěnovitého vzhledu. Cytoplazma tvoří úzký lem kolem buňky je světle bazofilní bez granulace. Může docházet k protažení cytoplazmy k jednomu pólu buňky, lymfoblasty pak svým vzhledem připomínají ruční zrcátka (Penka, 2011, str. 70).

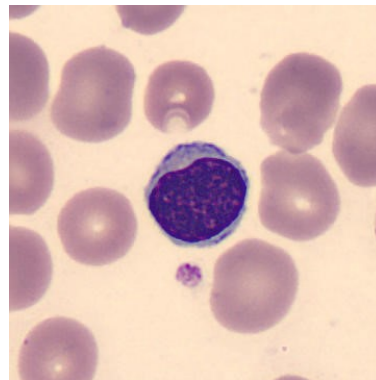


Obr. č. 29 lymfoblast

Prolymfocyt: velikost buňky 10-18 μm . Jádro je kulaté nebo oválné s patrným jadérkem. Jaderný chromatin je hrubšího charakteru nežli u lymfoblastu. Cytoplazma je šedomodrá, obvykle bez granulace (Penka, 2011, str. 70).

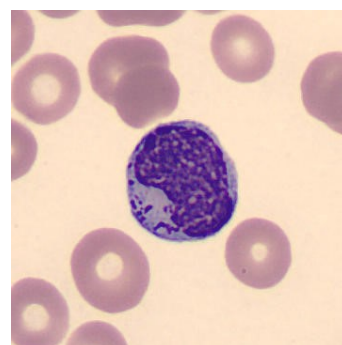
Lymfocyt malý: velikost buňky 8-12 μm . Jádro kulaté nebo oválné. Jaderný chromatin je hutný až hrudkovitý. Cytoplazma tvoří úzký lem kolem jádra,

nemusí být někdy zřetelná. Malé lymfocyty tvoří přibližně 80-90 % lymfocytů v PK (Penka, 2011, str. 70), (Pecka, 2002, str. 141).



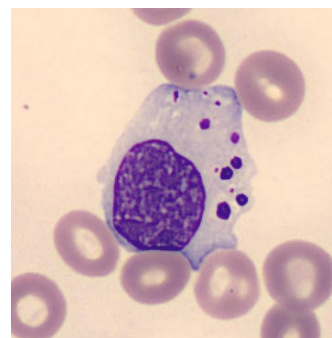
Obr. č. 31 malý lymfocyt

Velký lymfocyt: velikost buňky 12-16 μm . Jádro je kulaté, oválné či lehce vpáčené, uloženo excentricky. Jaderný chromatin je hutný až hrudkovitého vzhledu. Cytoplazma je objemnější nežli u malého lymfocytu, namodralá a může obsahovat nespecifické azurofilní granula (Penka, 2011, str. 71).



Obr. č. 32 velký lymfocyt

NK buňka: velikost buňky 10-12 μm . Jádro bývá kulaté či lehce vpáčené, uložené excentricky. Cytoplazma je velice objemná a obsahuje výrazné azurofilní granula. V morfologii se tyto buňky označují jako „Velké granulované lymfocyty – LGL (angl. Large granular lymphocytes). Předpokládá se, že se vyvíjejí ze stejného prekursoru jako T-lymfocyty. Na svém povrchu nenesou diferenciační antigeny (dále jen CD znaky) ani pro B-lymfocyty ani T-lymfocyty (Penka, 2011, str. 26).



Obr. č. 33 LGL lymfocyt

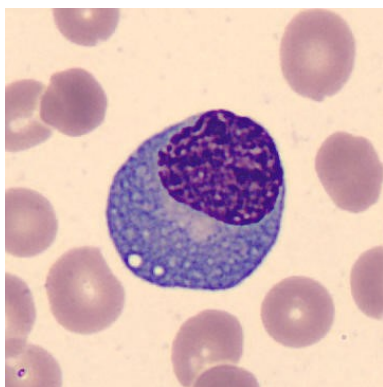
V PK se nachází přibližně 5-20 % B-lymfocytů, 60-80 % T-lymfocytů a 5-15 % NK buněk. Světelnou mikroskopií nelze odlišit jednotlivé druhy lymfocytů, vyjma plazmatických buněk. K rozlišení jednotlivých populací se využívá metod průtokové cytometrie, která lymfocyty rozlišuje na základě CD znaků. U B-lymfocytů pozorujeme CD5, CD10, CD19 a CD20. U T-lymfocytů pozorujeme CD2, CD3, CD4, CD5, CD7, CD8, CD45 a CD56. Pomocí průtokové cytometrie můžeme ještě T-lymfocyty rozdělit na T-pomocné lymfocyty CD4 a T-cytotoxické lymfocyty CD8 (Marinov, 2008, str. 41), (Yawata, 2008, str. 14-15).

Plazmablast: velikost buňky 18-25 μm . Jádro je kulaté či oválné, excentricky nebo centricky uložené. V jádře můžeme pozorovat přítomnost několika jadérek. Jaderný chromatin je jemný. Cytoplazma je objemná, silně bazofilní, bez granulace (Penka, 2011, str. 71).

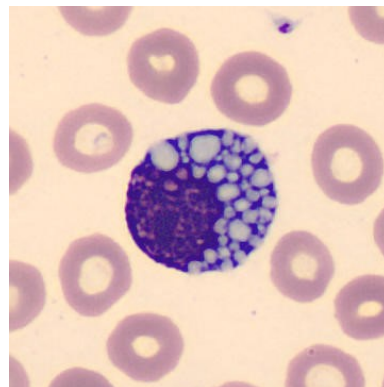
Proplazmocyt: velikost buňky 15-25 μm . Jádro je kulaté či oválné, již uložené excentricky. Jádro může obsahovat 1-2 jadérka. Jaderný chromatin je hrudkovitého vzhledu. Cytoplazma je objemná, silně bazofilní a bez granulace, viditelné perinukleární projasnění (Penka, 2011, str. 71).

Plazmocyt = plazmatická buňka: velikost buňky 8-20 μm . Jádro je obvykle kulaté, excentricky uložené. Jaderný chromatin je hutný, charakteristicky hrudkovitého vzhledu. Cytoplazma je bazofilní, neobsahuje granula, výrazné perinukleární projasnění. Zvláštním morfologickým druhem je Mottova buňka.

Mottova buňka je klasická plazmatická buňka, u které je vysoká produkce protilátek, což se projevuje na její morfologii. Ve vakuolách jsou skladovány protilátky. (Penka, 2011, str. 71), (Pecka, 2002, str. 144).



Obr. č. 34 plazmatická buňka



Obr. č. 35 Mottova buňka

2.4. Laboratorní parametry krevních buněk

Současné moderní hematologické analyzátory mohou mimo počtu krevních elementů vyšetřovat i další parametry. Rozšířené parametry nám mohou přiblížit morfologii krevních elementů či určit stupeň jejich zralosti, což jsou důležité informace vedoucí k diagnostice onemocnění. Lékař na základě těchto parametrů může dále indikovat cílené morfologické vyšetření krevních elementů. Cílené vyšetřování vede k zrychlení diagnostického procesu a k rychlejšímu zahájení léčby.

Uvedená referenční rozmezí jsou čerpána z doporučení České hematologické společnosti jakožto sekce České lékařské společnosti Jana Evangelisty Purkyně (dále jen ČHS), a z doporučení japonské firmy Sysmex z důvodu používání těchto analyzátorů v naší laboratoři. Názvy parametrů krevních elementů mohou být uváděny v odborné literatuře v několika variantách, podle používaných hematologických analyzátorů a metodiky laboratoře. Referenční rozmezí jsou

uvedena pro muže a ženy (pakliže jsou rozdílná) v dospělém věku (www.hematology.cz), (Penka, 2011, str. 63-64), (Pecka, 2010, str. 123-125).

Při analýze trombocytů nám analyzátor stanovuje nejen počet trombocytů, ale také hodnotí jejich velikost a stupeň zralosti. Informace o počtu a velikosti trombocytů jsou pro lékaře důležité, například při hodnocení vrozených trombocytopenií. U May-Hegglinovy trombocytopenie je množství trombocytů snižené a jsou velké až gigantické. Naopak je tomu u Wiskott Aldrich syndromu, kdy je počet trombocytů opět snížen, vyskytují se trombocyty malé. Hodnocení zralosti trombocytů je důležitým poznatkem, zdali se v KD trombocyty tvoří (vzestup trombocytů v PK není okamžitý) či nikoliv a je potřeba podání transfúze trombocytů. Hojně parametru zralosti trombocytů lékaři využívají při monitorování idiopatické trombocytopenické purpury či jiných trombocytopenií.

HODNOCENÉ PARAMETRY TROMBOCYTŮ			
NÁZEV PARAMETRU	ZKRATKA	REFERENČNÍ ROZMEZÍ	JEDNOTKY
počet trombocytů	PLT	150-400	$\times 10^9/l$
střední objem trombocytů	MPV	7,7-11,0	fl
šíře distribuce trombocytů	PDW-CV	12,0-18,0	%
destičkový hematokrit	PCT	1,2-3,5	ml/l
frakce nezralých trombocytů	IPF	1,0-6,0	%

Tab. č. 1 parametry trombocytů dle doporučení ČHS

Při stanovování množství erytrocytů a retikulocytů můžeme stanovit parametry, které nám pomohou při hodnocení morfologie erytrocytů, stupně zralosti či obsahu Hb v samotných erythrocytech a retikulocytech. Bezesporu nejdůležitějším parametrem při vyšetřování erythrocytů je množství Hb. Množství Hb je diagnostický ukazatel přítomnosti anémie (pozn. často se milně udává jako indikátor anémie množství erythrocytů – nepřesné). Dalším důležitým parametrem je velikost erythrocytu. Na základě velikosti erythrocytu se anémie dělí na normocytární, mikrocytární (anémie z deficitu Fe) a makrocytární (anémie

z deficitu vitamínů B₉ a B₁₂). Pomocí parametrů hodnotící obsah Hb v erytrocytu a erytrocytární mase dělíme anémie na normochromní a hypochromní. Stanovením počtu retikulocytů a jejich zralosti můžeme zjistit, zdali KD produkuje erytrocyty nové. Často se využívá stanovení retikulocytů a hemoglobinu v retikulocytech u pacientů sledovaných pro anémii při léčbě železem. Důvodem je, že retikulocyty reagují na podání železa rychleji, nežli dojde ke zvýšení Hb a samotných erytrocytů.

HODNOCENÉ PARAMETRY ERYTROCYTŮ				
NÁZEV PARAMETRU	ZKRATKA	REF. ROZMEZÍ muži	REF. ROZMEZÍ ženy	JEDNOTKY
počet erytrocytů	RBC	4,0-5,8	3,8-5,2	x10 ¹² /l.
hemoglobin	Hb	135-175	120-160	g/l
střední objem erytrocytů	MCV	82,0-98,0	82,0-98,0	fl
šíře distribuce erytrocytů	RDW-CV	10,0-15,2	10,0-15,2	%
hematokrit	HCT	0,400-0,500	0,350-0,470	l/l
průměrné množství Hb v RBC	MCH	28-34	28-34	pg
průměrná koncentrace Hb v ERY	MCHC	320-360	320-360	g/l
normoblasty – absolutní počet	NRBC	0	0	x10 ⁹ /l.
retikulocyty – absolutní počet	RET	25-100	25-100	x10 ⁹ /l.
Hb v retikulocyту	RET-HBG	28-36	28-36	pg
zralé retikulocyty	LFR	87,8-98,6	87,8-98,6	%
středně zralé retikulocyty	MFR	2,4-12,5	2,4-12,5	%
nezralé retikulocyty	HFR	0,0-2,0	0,0-2,0	%

Tab. č. 2 parametry erytrocytů dle doporučení ČHS

Při hodnocení parametrů leukocytů analyzátoři stanovují pouze jejich počet. Pro jakékoliv morfologické hodnocení je zapotřebí provést nátěr PK. Při hodnocení nátěru PK dochází k počítání jednotlivých populací leukocytů a k popisu morfologie. Tato metoda je zcela založena na zkušenostech a znalostech

zdravotních laborantů. I při normálním zastoupení populací leukocytů je důležitá jejich morfologie. Nevýhodou hematologických onemocnění je, že neexistuje obvykle zcela jednoznačná morfologická změna, svědčící pro konkrétní onemocnění (vyjma například promyelocytární leukémie – faggot cells). Většina onemocnění je souborem různých změn jak v krevním obraze, tak v morfologii krevních elementů, popřípadě změnách u koagulačních vyšetření.

Tab. č. 3 parametry leukocytů dle doporučení ČHS

HODNOCENÉ PARAMETRY LEUKOCYTŮ		
NÁZEV PARAMETRU	REF. ROZMEZÍ	JEDNOTKY
ROZPOČET LEUKOCYTŮ Z ANALYZÁTORU		
neutrofily	45,0-70,0	%
lymfocyty	20,0-45,0	%
monocyty	2,0-12,0	%
eozinofily	0,0-5,0	%
bazofily	0,0-2,0	%
nezralé granulocyty	0,0-0,0	%
neutrofily	2,00-7,00	10 ⁹ /l
lymfocyty	0,80-4,00	10 ⁹ /l
monocyty	0,08-1,20	10 ⁹ /l
eozinofily	0,00-0,50	10 ⁹ /l
bazofily	0,00-0,20	10 ⁹ /l
nezralé granulocyty	0,00-0,00	10 ⁹ /l
ROZPOČET LEUKOCYTŮ MIKROSKOPICKY		
neutrofilní segment	47-70	%
neutrofilní tyče	0-4	%
lymfocyty	20-45	%
monocyty	2-10	%
eozinofily	0-5	%
bazofily	0-1	%

3. Fyziologie hemostázy a hemokoagulace

Hemostáza je proces zodpovědný za zachování fluidity krve a zástavy krvácení při vzniklém poranění. Při vzniklém poranění je důležité, aby zástava krvácení proběhla pouze v místě poranění a nedocházelo následně k patologickému srážení krve v cévách. Proces srážení krve se nazývá hemokoagulace. Z důvodu své funkce je hemostáza komplikovaný proces, který musí být přesně regulovaný. Na procesu hemostázy se podílí nejvíce cévní složka, trombocyty, plazmatický koagulační a fibrinolytický systém se svými aktivátory a inhibitory.

Cévy tvoří v lidském organismu uzavřený systém, ve kterém dochází k proudění krve. Je nesmírně důležité, aby vnitřní stěna cév (intima), vystlaná endoteliálními buňkami byla pro krev inertní. V případě vzniku poranění cévy dochází k poškození endotelové výstelky a tím k odhalení subendotelia. Subendotelium je vysoce trombogenní, okamžitě aktivuje všechny složky hemokoagulace. Trombogenní vlastnost subendotelia je způsobena přítomností kolagenu a tkáňového faktoru (dále jen TF). Céva reaguje na poranění smrštěním (vasokonstrikcí), díky tomu vytvoří vhodné lokální podmínky pro trombocyty, aby mohlo dojít k vytvoření primární hemostatické zátky a tím k lokální zástavě krvácení. Při odhalení subendotelia nastává reakce kolagenů s aktivátory vnitřní části koagulační kaskády. Následuje vytvoření vazby mezi trombocyty, kolagenem a vWF zprostředkované přes membránové receptory trombocytů.

Mimo krycí funkce endotelu, kdy odděluje krev od subendotelia má endotel ještě metabolickou funkci v hemostáze. Plocha endotelu v cévních stěnách tvoří přibližně 700-1000 m² plochy (Penka, 2011, str. 32). V endoteliálních buňkách probíhá metabolismus kyseliny arachidonové (aktivátor trombocytů), syntéza vWF, tkáňového aktivátoru plazminogenu (dále jen tPA). Endoteliální buňky jsou též schopny syntetizovat a skladovat množství prokoagulačních, proagregačních, antikoagulačních a antiagregačních látek, které mohou v případě potřeby uvolnit do krevního oběhu. Proto jsou endoteliální buňky důležitou součástí ovlivňující hemostázu.

Endoteliální buňky mohou působit protromboticky (bez poranění) v případě, že jsou vystaveny například cytokinům (interleukin-1, tumor nekrotizující faktor), vysokou hladinou homocysteinu. Při poškození endotelu vlivem látek uvolňovaných při kouření cigaret či vysokého krevního tlaku, hraje důležitou roli výživa a životní styl. Protrombotický stav může vyústit až v celkovou aktivaci hemokoagulace tzv. diseminovanou intravaskulární koagulaci, což je závažný, život ohrožující stav.

Hlavní funkcí trombocytů v hemostáze je vytvoření primární hemostatické zátky. Dochází k zacelení místa poranění a tím k zástavě krvácení. Poraněné místo může být následně reparováno. Proces vytvoření primární hemostatické zátky může být narušen nízkou hladinou trombocytů tzv. trombocytopenií či jejich špatnou funkcí tzv. trombocytopatií (i při normálním počtu PLT v krvi $150-400 \times 10^9/l$). K vytvoření primární hemostatické zátky je zapotřebí tří kroků, které musí trombocyty vykonat. Prvním krokem je adheze trombocytů k místu poškození (vazbou PLT receptoru na kolagen a vWF), následně dochází k agregaci (uvolněním ADP, kyseliny arachidonové aj. z granul PLT), třetím krokem je retrakce trombocytů umožněna kontraktilními proteiny v membráně trombocytů. Následuje zpevnění primární hemostatické zátky fibrinovou sítí, která vznikla činností plazmatického koagulačního systému. Schématické znázornění funkce trombocytů v primární hemostáze příloha č.1 – trombocytární děje v primární hemostáze (Penka, 2011, str. 33-35).

Plazmatický koagulační systém můžeme dělit na faktory koagulační, přirozené inhibitory a faktory fibrinolýzy. Koagulační faktory jsou proteiny označované velkým písmenem F a římskými číslicemi. V krvi kolují v neaktivní formě jako proenzymy, syntéza probíhá v játrech. Část koagulačních faktorů je závislá na vitamínu K, takovéto faktory označujeme jako K dependentní faktory. Mezi K dependentní faktory patří: FII, VII, IX, XI, protein C, S a Z. K dependentní faktory se při nedostatku vitamínu K syntetizují, nejsou však koagulačně aktivní. Vlastní proces koagulace je sled po sobě jdoucích enzymatických reakcí. Dochází k postupné aktivaci koagulačních faktorů. K aktivaci koagulační kaskády dochází při reakci FVII s TF. Komplex FVII/TF dále aktivuje FX (nutná přítomnost Ca^{2+})

a FIX. Aktivovaný FX vytvoří komplex zvaný protrombináza (FX/FV + fosfolipidy + Ca^{2+}), společně působí na protrombin, který se aktivuje na trombin. Trombin štěpí fibrinogen za vzniku fibrinu a následně rozpustných fibrinových monomerů. S rozpustným fibrinem reaguje FXIII za vzniku nerozpustného fibrinu. Systém inhibitorů koagulace zahrnuje: antitrombin, systém proteinu C, heparinový kofaktor II, C1 inhibitor aj. Inhibitory mají za úkol regulovat proces srážení směrem k potřebám organismu (Penka, 2011, str. 36-38, 43-49).

Fibrinolytický systém působí jako protiváha koagulačnímu systému. Jeho funkcí je odbourávání nadbytečných fibrinových depozit. Hlavním enzymem je plazminogen, který je aktivován na plazmin pomocí tPA. Hlavním inhibitorem fibrinolytického systému je α_2 -antiplazmin (Penka, 2011, str. 51)

Systém hemokoagulace je nesmírně složitý, zahrnující mnoho vzájemně propojených enzymatických reakcí. Pro potřeby mé bakalářské práce jsem uvedl základní informace, které budou důležité pro řešení otázek životního stylu a výživy. Pro úplnost hemokoagulačního systému příkládám přílohu č. 2 – hemokoagulace a působení přirozených inhibitorů, příloha č. 3 – fibrinolýza.

4. Vliv výživy na vznik hematologického onemocnění

4.1. Nutriční deficity

4.1.1. Deficit kyseliny listové

Kyselina listová je vitamín rozpustný ve vodě. Doporučená denní dávka (dále jen DDD) je 400 µg u dospělého jedince, u těhotných a kojících je DDD 600 µg, jelikož dochází k sekreci do mateřského mléka (až 80 µg folátu za den). K resorpci folátů do organismu dochází v proximální části tenkého střeva, nadbytek je vyloučen močí. Vydatným zdrojem je listová zelenina např. špenát, dále kapusta, rajčata, celozrnné pečivo, brambory, maso aj. (D.A.CH, 2011, str. 96–99).

Pod pojmem folát se schovává několik sloučenin folátového typu. Přirozeně se vyskytující foláty obsahují ve své molekule jeden pteridinový kruh a kruh kyseliny para-aminobenzoové u které je na karboxylovém konci navázáno až osm zbytků kyseliny glutamové. Synteticky vyráběná forma kyseliny listové je stabilnější, její absorbovanost přesahuje 90 %, proto se využívá pro obohacování suplementů a léčiv. Již 50-100 µg syntetické kyseliny listové dokáže zabránit deficitu folátů (D.A.CH, 2011, str. 96–97).

Foláty jsou pro náš organizmus nezbytné, jelikož zasahují do procesu syntézy nukleových kyselin (společně s vitamínem B₁₂) a tím do proliferace buněk. Většinou jsou postiženy buňky s vysokou mitotickou aktivitou, u kterých proliferace probíhá rychle například u krevních buněk. Následkem deficitu folátů dochází k rozvoji megaloblastové anémie. Při deficitu v těhotenství může docházet u plodu k rozštěpu neurální trubice. Laboratorně můžeme stanovit přímo koncentraci folátů v krvi, dále můžeme stanovit hodnotu homocysteinu, který se zvyšuje při deficitu folátů, avšak musíme myslet, že k jeho zvýšení dochází i při deficitu vitamínu B₁₂ (D.A.CH, 2011, str. 97).

Megaloblastová anémie je řazena mezi anémie z poruchy syntézy DNA. Vzniká na podkladě deficitu kyseliny listové či vitamínu B₁₂. Deficit těchto

vitamínů může být způsoben: neadekvátní dietou, zvýšenými ztrátami (dialýza, městnavé srdeční selhání), léky, malabsorpcí (glutenová enteropatie), zvýšenou spotřebou (těhotenství, hemolytická anémie, nádory, zánětlivá onemocnění), alkoholizmem či jaterními poruchami. Foláty jsou substrátem pro vznik tetrahydrofolátu, který se účastní syntézy purinových bází. Při deficitu jednoho z vitamínů dochází k poruše přenosu methylové skupiny potřebné k metylaci deoxyuridinu na thymidin. U pacienta s megaloblastovou anémií dochází k megaloblastové přestavbě v KD. Megaloblastová přestavba buněk je výsledkem prodloužení S fáze mitózy, což má za následek tvorbu krátkých Okazakiho fragmentů DNA projevující se poruchou zrání jádra. Morfologickým projevem této změny, kterou můžeme pozorovat pod světelným mikroskopem je plazmojaderná asynchronie, kdy jádro megaloblastové buňky zraje pomaleji oproti cytoplazmě, která vyzárává fyziologicky. Zachování fyziologického vyzárávání cytoplazmy je způsobeno neporušenou tvorbou RNA a proteinů (Penka, 2011, str. 175-177).

Morfologickým obrazem megaloblastové anémie je megaloblastová přestavba buněk. V erytroidní řadě pozorujeme již zmíněnou plazmojadernou asynchronii, dále je jádro buňky méně hutné. Cytoplazma je objemnější. Nejlépe se dají megaloblastové změny pozorovat u polychromních erytroblastů – polychromních megaloblastů. Megaloblastová přestavba nepostihuje pouze erytroidní řadu ale i granulocytární řadu. V nátěru vidíme přítomnost velkých neutrofilních metamyelocytů a nesegmentovaných granulocytů. U segmentovaných granulocytů pozorujeme hypersegmentaci jádra (dle ČHS více jak 5 segmentů). Hypersegmentaci můžeme pozorovat i u megakaryocytů. Průvodním nálezem v krevním obraze je makrocytární anémie, doprovázená trombocytopenií a leukopenií. V praxi je důležité při prvním zachycení takového krevního obrazu provést nátěr PK, popsat důkladně morfologii krevních buněk. Provést biochemické vyšetření hodnot folátů, vitamínu B₁₂, homocysteinu (Penka, 2011, str. 176).

4.1.2. Deficit vitamínu B₁₂

Vitamín B₁₂ neboli kobalamin je vitamín rozpustný ve vodě. Kobalamin je označení pro skupinu látek, které mají ve svém jádře navázaný atom kobaltu. Doporučená denní dávka je 3 µg, u těhotných je DDD 3,5 µg a kojících 4,0 µg. Vydatným zdrojem je potrava živočišného původu: játra, ledviny, maso, vejce, mléko a mléčné produkty aj. V rostlinné potravě je kobalamin obsažen pouze ve stopovém množství. Při deficitu kobalaminu v kombinaci s deficitem folátů dochází k rozvoji megaloblastové anémie. Při deficitu pouze kobalaminu dochází postižení zadních a postranních míšních provazců, demenci a depresím aj. (D.A.CH, 2011, str. 105, 107).

Kobalaminy přítomné v potravě či lécích jsou v organismu aktivovány z neaktivní formy na aktivní koenzymy adenosyl a metylkobalamin. Tyto aktivní koenzymy se následně účastní intracelulárních reakcí při odbourávání mastných kyselin s lichým počtem uhlíků a rozvětveným řetězcem či přenosu metylových skupin. Zde je vidět jasná souvislost s metabolismem folátů. V lidském organismu dochází ke tvorbě kobalaminu v tlustém střevě vlivem metabolismu bakteriální mikroflóry, avšak jsme závislí na příjmu kobalaminu z potravy. K resorpci kobalaminu přijatého potravou dochází v distální části tenkého střeva. Resorpce je závislá na vytvoření komplexu kobalamin – glykoprotein (vnitřní faktor), který vzniká v žaludeční sliznici (v parietálních buňkách) (D.A.CH, 2011, str. 105–106), (Penka 2011, str. 176).

Deficit vnitřního faktoru tvořeného žaludeční sliznicí pozorujeme u pacientů, kteří prodělali resekci žaludeční sliznice, či chronický zánět žaludeční sliznice. Může se vyskytnout i vrozený defekt molekuly vnitřního faktoru. K dalšímu deficitu může dojít, jestliže pacient prodělal těžký zánět v oblasti distální části tlustého střeva, kdy není sliznice schopna absorbovat komplex kobalamin – vnitřní faktor, při celiakie, resekci ilea, Cronovy choroby či při parazitárním onemocnění způsobené škulovcem. Při poruchách imunitního systému může docházet k vytvoření protilátek proti parietálním buňkám, vnitřnímu faktoru či protilátkám, které blokují přenos komplexu kobalamin – vnitřní faktor v tenkém

střevě. Tyto deficity kobalaminu nejsou nutriční deficity, jelikož do organismu je potravou kobalamin dodáván v potřebném množství, jedná se o funkční deficity, kdy je problém v jeho resorpci a využití (Penka 2011, str. 176-177).

Nutriční deficit způsobující nutriční subtyp megaloblastové anémie je způsoben neadekvátní dietou (přísné vegetariánství), morfologické změny a nálezy v krevním obraze jsou popsány společně deficitem folátů.

Změny v krevním obraze a morfologii krevních buněk jsou stejné jak u megaloblastové anémie způsobené nutričním deficitem, tak u megaloblastové anémie způsobené funkční změnou. Z morfologie krevních buněk nelze příčinu objasnit, nutné klinické a další laboratorní vyšetření

4.1.3 Deficit vitamínu K

Pod pojmem vitamín K je zahrnuta řada sloučenin odvozena od 2-metyl-1, 4-naftochinonu. Doporučená denní dávka pro vit. K v dospělosti činí 70 µg u mužů, 60 µg u žen, těhotné a kojící 60 µg. Ve stáří se DDD zvyšuje na 80 µg. Existují tři druhy vit. K, vit K₁ který je rostlinného původu, na třetím uhlíku je navázána fytová skupina. Vitamín K₂ je produkován bakteriemi (střevní mikroflóra člověka), obsahuje polyisoprenylovou skupinu a vit. K₃ se vyrábí synteticky. Vitamín K řadíme mezi vitamíny rozpustné v tucích. K potravinám obsahující vysoké množství vit. K řadíme zelenou zeleninu, mléko a mléčné výrobky, maso, vejce, obiloviny aj. Výhoda vit. K je jeho termostabilita a odolnost vůči oxidaci, proto při úpravě surovin nedochází k jeho významnému snižování. Snižování vit. K může mít za následek působení denního světla. Ke střežení vit. K dochází v tenkém střevě za přítomnosti žlučových a pankreatických šťáv (D.A.CH, 2011, str. 80, 82).

Vitamín K je pro náš organizmus nezbytný, jelikož je nutný k tvorbě určitých koagulačních faktorů. Koagulační faktory závislé na vit. K jsou FII, VII, IX a X, protein C, S a Z, souhrnně tuto skupinu koagulačních faktorů označujeme jako K-

dependentní koagulační faktory. Vitamín K je zodpovědný za biosyntézu dalších proteinů například osteokalcinu. Osteokalcin je syntetizován v osteoblastech, mezi jeho biologické účinky patří působení na mineralizaci kostí (D.A.CH, 2011, str. 80–81),

Nedostatek vit. K se projevuje poruchou srážlivosti krve. Dochází ke krvácení např. do GIT, kůže, sliznic či mozku. K deficitu vit. K může docházet již u novorozenců v prvním dni života. Takový deficit je následkem špatného transportu vit. K přes placentu. Následkem deficitu u novorozenců může být krvácení do mozku již během prvního dne života (časná forma), během prvního týdne (klasická forma) či ve 2.-12. týdnu (pozdní forma). Deficit vit. K u kojenců může být také způsoben nízkým obsahem vit. K v mateřském mléce. Při používání umělé výživy, kam se vit. K přidává může vzniknout deficit, jestliže není krmení zahájeno od prvního dne života. Z těchto důvodů lze podávat vit. K profylakticky, kdy se podává syntetický vit. K. V dospělosti dochází k deficitu vit. K v důsledku výživových chyb, kdy je příjem z potravy nedostatečný. Deficit vit. K může provázet různá onemocnění např. hepatopatie, poruchy resorpce tuků, poruchy GIT či dlouhodobé užívání určitých léčiv: antibiotika, antiepileptika aj. (D.A.CH, 2011, str. 81–82),

Z důvodu působení vit. K na krevní srážení se této vlastnosti využívá při léčbě trombóz. Využívají se antagonisty vit. K například warfarin, který cíleně navodí mírný deficit. Výhodou této profylaxe je, že pacient nemusí přecházet z vyvážené stravy na stravu chudou na vit. K. Důležité je pacienty poučit, aby nezvyšovali konzumaci potravin bohaté na vit. K či užívali suplementy obsahující vit. K.

Laboratorní nález svědčící pro deficit vit. K se může opírat o hemokoagulační vyšetření. Při deficitu dochází k patologickým hodnotám (ve smyslu vyššího výsledku) protrombinového testu (dále jen PT), fyziologické hodnoty PT ratio 0,8-1,2 (doporučení dle ČHS). Hodnota ratio je poměrem mezi časem plazmy pacienta a časem kontrolní plazmy. Dalšími parametry u PT je INR, které se používá výhradně ke sledování léčby kumariny (warfarin), čas v sekundách je pouze orientační, jelikož závisí na použitému typu reagentie. Z důvodu mezilaboratorního porovnávání se u vybraných hemokoagulačních testů

doporučuje sledovat hodnotu ratio. Při výrazném deficitu dochází k patologickým hodnotám aktivovaného parciálního tromboplastinového testu (dále jen APTT). Fyziologické hodnoty APTT ratio 0,8-1,2 (dle doporučení ČHS). Stejně jako u PT testu existuje i u tohoto vyšetření parametr vydávaný v sekundách. Při deficitu vit. K dochází dále ke snížení hodnoty K dependentních faktorů, které mají právě za následek vyšší výsledky PT a APTT testu (Penka 2011, str. 98-99, 257-258).

4.1.4 Deficit vitamínu E

Vitamín E neboli tokoferol je skupina látek, které ve své molekule obsahují chromanový kruh s volnou OH-skupinou a nasyceným či nenasyceným isoprenoidním postranním řetězcem. Existuje několik druhů tokoferolů (α , β , γ , δ), jejich rozlišení záleží na poloze methylových skupin na chromanovém kruhu. Doporučená denní dávka u dospělého muže se v závislosti na věku pohybuje mezi 13-15 mg, u žen DDD činí 12 mg, těhotné 13 mg a kojící 17 mg. Dobrým zdrojem tokoferolů je olej z pšeničných a kukuřičných klíčků, sójový olej, lískové ořechy aj. (D.A.CH, 2011, str. 75, 78).

Existují přírodní tokoferoly syntetizované rostlinami a syntetické tokoferoly. Vstřebávání tokoferolů je závislé na tucích. Vliv na biologické dostupnosti tokoferolů má druh tuků přijímaných společně v potravě. Nasycené mastné kyseliny se středně dlouhým řetězcem absorpci usnadňují, n-3 a n-6 polyenové kyseliny s dlouhým řetězcem absorpci inhibují. Příčinou inhibice resorpce je změna struktury a velikosti vzniklých micel a jejich afinita k epitelovým buňkám tenkého střeva. K resorpci dochází v tenkém střevě v proximální části za pomoci žlučových a pankreatických šťáv. Z tenkého střeva se resorbují do lymfy. Přibližně 90 % tokoferolu je transportován lymfou, zbylých 10 % krví portálním oběhem (D.A.CH, 2011, str. 76–77).

Tokoferoly jsou významnými antioxidanty, čímž brání vzniku oxidovaných forem nízkodenzitních lipoproteinů (angl. low density lipoprotein, dále jen LDL). Zvýšené množství LDL je rizikovým faktorem rozvoje aterosklerózy. Tokoferol

má dále vliv na imunitní systém, fluiditu membrán a nepřímo na buněčném dýchání. Deficit tokoferolů u předčasně narozených dětí či dětí s nízkou porodní hmotností může vést k rozvoji hemolytické anémie. Tento deficit je spojován se stravou bohatou na n-3 a n-6 polyenové kyseliny bránící jeho resorpci do organismu. Hemolytická anémie se objevuje ve 4.–6. týdnu života. Příčinou hemolýzy je porucha membrány erytrocyty s následnou sekvestrací ve slezině. V krevním obraze pozorujeme anémii s anizocytózou a retikulocytózu. V nátěru PK se nachází anizocytóza, poikilocytóza, terčovité erytrocyty a echinocyty. Léčba hemolytické anémie je v podávání tokoferolů (D.A.CH, 2011, str. 76), (Rozenberg, 2003, str. 39-43).

Zpracováváním potravy dochází jen k nepatrným ztrátám tokoferolů. Jsou velice termostabilní, vydrží teplotu přípravy kolem 200 stupňů celsia a neutrální pH. Negativně na ně působí kyslík, denní světlo či UV záření. K největším ztrátám dochází při úpravě pečením, opékáním a dušením. Při opakovaném zahřívání tuků na pečení se veškerý tokoferol zničí (D.A.CH, 2011, str. 78–79).

Dostatečné množství tokoferolu v organismu můžeme zjistit pomocí biochemického vyšetření plazmy, kdy se normální hodnoty u dospělého člověka pohybují v rozmezí 0,5-2 mg/100 ml plazmy (D.A.CH, 2011, str. 78).

4.1.5. Deficit železa

Železo (dále jen Fe), řadíme mezi stopové prvky. Stopové prvky jsou látky, které jsou v našem organismu přítomny ve velmi malých množstvích, avšak jsou pro organismus nezbytné. V organismu na sebe Fe váže kyslík a tím může docházet k jeho distribuci po celém organismu. Množství Fe se v organismu pohybuje kolem 2–4 g. Většina Fe je navázána v molekule Hb (přibližně 60 %), dále feritin a hemosiderin (25 %) sloužící jako zásoby Fe, myoglobin (15 %), zbytek Fe je součástí enzymů. Doporučená denní dávka pro muže 10 mg, žena 10-15 mg, 10 mg je doporučená DDD u žen které nemenstrují, těhotné 30 mg a kojící 20 mg. Bohatými zdroji Fe je chléb, maso, uzeniny a zelenina. K resorpci

Fe dochází ve střevech pomocí hepsidin-feroportinového přenosu. Vždy je nutno brát ohled na absorpci Fe organizmem (v našich podmínkách cca 10–15 %), biologickém využití a denním ztrátám. K denním ztrátám Fe dochází ve střevech, ledvinách a kůži. U žen jsou denní ztráty vysoké v období menstruace. Ztráty Fe mohou vznikat i v souvislosti s pobytem ve zdravotním zařízení. Časté odběry krve (až 40 ml/D JIP, ARO) na laboratorní vyšetření nebo odběr hemokultur (doporučuje se odebrat až 60 ml krve) může u hospitalizovaného pacienta způsobit iatrogenní anémii (D.A.CH, 2011, str. 137-139), (Penka 2011, str. 19, 165).

Nedostatek Fe může vést k rozvoji sideropenické anémie. Dále dochází ke snížení tělesné výkonosti, poruchám termoregulace a v zasažených oblastech i ke zvýšení vnímavosti k malárii.

Sideropenickou anémii řadíme mezi anémie z poruchy syntézy hemoglobinu. Hlavní příčinou je nedostatečné množství Fe v organizmu. Podle údajů WHO jedna třetina obyvatel země trpí nedostatkem Fe, tím se sideropenická anémie řadí mezi nejčastější onemocnění ve světě. Deficit Fe může být způsoben nutričními chybami, nadměrnými ztrátami, poruchami resorpce anebo zvýšenými nároky. Nutriční deficity můžeme pozorovat hlavně v rozvojových zemích. V našich podmínkách nutriční deficity vidáme u lidí s alternativním stylem výživy jako je vegetariánství či veganství. Tento jev je způsoben až 10x menší vstřebatelností Fe u potravy čistě rostlinného původu. Dlouhodobá denní ztráta již 5 ml krve (gynekologické krvácení, krvácení do GIT) může vést k rozvoji sideropenické anémie. Dlouhodobou ztrátu krve můžeme také pozorovat u běžců dlouhých tratí, kdy dochází vlivem otřesů ke ztrátám krve do GIT či urogenitálního traktu. Poruchy vstřebávání Fe doprovází celiakie, resekce žaludku, zánětlivé procesy sliznice GIT či parazitární infekce. Zvýšenou spotřebu provází těhotenství, kojení, při léčbě erythropoetinem (růstový faktor erytrocytů). Rozlišujeme tři stupně nedostatku Fe (sideropenie). První stupeň se nazývá „prelatentní sideropenie“, kdy dochází k postupnému snižování zásob Fe v organizmu, erythropoéza ještě není postižena. Druhý stupeň „latentní sideropenie“ jsou zásoby Fe již vyčerpány, dochází ke snížení dodávek Fe pro hematopoézu, avšak ještě nedochází k rozvoji

sideropenické anémie. Třetí stupeň „sideropenická anémie“ již nastal rozvoj anémie. Příznaky sideropenické anémie dělíme na specifické a nespecifické. Nespecifické příznaky zahrnují: únavu, závratě, palpitace, dušnost a bolest hlavy. Mezi specifické příznaky patří snížená svalová výkonost, poruchy chování, třepení a lámání nehtů, pálení jazyka s poruchou polykání (Plummerův-Vinsonův syndrom). U plodu či dětí může docházet k poruše růstu a selhání IS. S ohledem na děti je důležité hlídat hladinu Fe v období největšího růstu a puberty z důvodu zvýšeného nároku na Fe. Z tohoto důvodu u dětí sideropenickou anémii pozorujeme v 1.-2. roku života a v pubertě (Penka 2011, str. 164–166), (D.A.CH, 2011, str. 138).

Diagnostika sideropenické anémie zahrnuje vyšetření krevního obrazu. V krevním obraze pozorujeme v časném stádiu normocytární anémii. Pozdější stádium je charakterizováno mikrocytární hypochromní (snížené MCV, MCH, MCHC) anémií s anizocytózou (RDW nad 15,2). Po provedení nátěru PK vidíme mikrocyty, hypochromní erytrocyty až anulocyty, schistocyty, ovalocyty, anizocytózu a poikilocytózu. Pro stanovení diagnózy je dostačující vyšetření PK, v komplikovanějších případech se dále vyšetřuje KD. V KD v erytroblastech pozorujeme plazmojadernou asynchronii. Cytoplazma erytroblastů není homogenní, vidíme chudší místa v cytoplazmě. Přínosné je provedení barvení Fe v KD, kdy chybí sideroblasty, není přítomno ani Fe v makrofázích či extracelulární Fe. Biochemické vyšetření zahrnuje stanovení plazmatického železa v séru, přítomna je zvýšená hladina sérového transferinu s jeho sníženou saturací. Snížená hladina sérového feritinu nám dává informaci o chybějících zásobách Fe. Je důležité od sebe diagnosticky rozlišit sideropenickou anémii od sideroblastické anémie. U sideroblastické anémie je přísun Fe do organismu dostačující, avšak přijaté Fe neumí organismus využít pro potřeby hematopoézy (Penka 2011, str. 166), (Rozenberg, 2003, str. 9).

4.1.6. Deficit mědi

Měď (dále jen Cu), řadíme mezi stopové prvky. Její množství v lidském organismu se pohybuje v rozmezí 80–100 mg. Doporučená denní dávka pro dospělého jedince je 1,0-1,5 mg/D. Dobrými zdroji Cu jsou obilniny, játra, ryby, kakao, korýši, ořechy, ale také káva a čaj (D.A.CH, 2011, str. 160-161).

Měď je součástí mnoha enzymů a celuroplazminu. Celuroplazmin je protein nezbytný pro správné fungování hematopoézy. Působením celuroplazminu dochází k oxidaci Fe^{2+} na Fe^{3+} , díky tomu se může Fe vázat na transportní protein transferin. Při nízkém příjmu Cu v potravě může docházet k rozvoji mikrocytární hypochromní anémie jako při deficitu Fe i při vysokých hladinách Fe v organismu. Z důvodu deficitu Cu není organismus schopen Fe využívat. Mezi další příznaky deficitu Cu patří leukopenie a agranulocytopenie, vyšší výskyt kostních fraktur, spontánní ruptury cévních stěn, poruchy pigmentace a CNS projevy (D.A.CH, 2011, str. 160-161).

4.1.7. Deficit kalcia

Kalcium je nezbytné pro správné fungování každé buňky v organismu a je to významný extracelulární iont. Společně s draselnými ionty se podílí na tvorbě akčního potenciálu, podílí se na intracelulární signalizaci (druhý posel), ovlivňuje činnost srdce, ve formě hydroxyapatitu je nezbytný pro pevnost a odolnost kostí a je nezbytný pro systém krevního srážení (FIV). V lidském organismu je 99 % kalcia vázáno v kostní a zubní tkáni. Doporučená denní dávka pro dospělého jedince 1000 mg/D, dospělá těhotná a kojící 1000 mg/D, těhotná a kojící mladší 19 let 1200 mg/D. Dobrým zdrojem kalcia jsou mléčné produkty, brokolice, kapusta či pórek. Za dobrý zdroj kalcia lze považovat i minerální vody (D.A.CH, 2011, str. 125, 127).

Resorpce kalcia probíhá ve střevě, je ovlivňována vitamínem D (pozitivní účinek) a zásoby kalcia v organismu. U dospělého člověka se hodnota resorpce

pohybuje v rozmezí 20-40 %. S přibývajícím věkem se hodnota resorpce snižuje. Potřeba kalcia pro organismus je zvýšená v období puberty (1100-1200 mg/D) z důvodu rychlého růstu kostí. Po dokončení růstu kosti potřeba klesá na doporučených 1000 mg/D. S nástupem čtvrté dekády života začíná proces odbourávání kostí, u žen je tento proces urychlen menopauzou. Zvýšené odbourávání kostní hmoty může vést až k osteoporóze. V organismu je hladina kalcia regulována parathormonem a kalcitoninem. Parathormon je tvořen v příštítných tělíscích a zvyšuje hladinu kalcia v krvi. Ke zvýšení dochází třemi mechanismy. Aktivací osteoblastů, které následně aktivují osteoklasty a dochází k uvolnění kalcia z kostí, zvýšenou resorpcí kalcia v ledvinách a ve střevě. Kalcitonin je antagonist parathormonu, hladinu kalcia v krvi snižuje. Je tvořen parafolikulárními buňkami štítné žlázy. Kalcitonin aktivuje osteoblasty, kdy dochází k vytváření kostní hmoty s ukládáním iontů kalcia, inhibuje resorpci v ledvinách a ve střevě. Výrazný deficit kalcia může u pacienta vyvolat až tetanické křeče. U dětí způsobuje rachitis a u dospělých osteomalácii. Hodnotu kalcia můžeme stanovit v séru, kde se hodnota pohybuje 2,25-2,75 mmol/l (D.A.CH, 2011, str. 126-128).

4.2. Konzumace potravin obsahující sóju

Sója luštinatá latinsky *Glycine max* patří mezi vyšší dvouděložné rostliny z čeledi bobovitých. Dorůstá 50–100 cm. Doba květu červenec a srpen. Květy jsou tvaru hroznu, mohou mít bílou, růžovou či fialovou barvu. Využitelnou částí rostliny jsou sójové boby. Původ sóji se nachází v severní a střední Číně. Z výživového hlediska je sója bohatý zdroj rostlinných bílkovin, minerálů (sodík, draslík, hořčík, vápník, fosfor, zinek, kobalt, nikl), vitamínů (B₁ B₂, K, C, D a E) a isoflavonoidů. Výrobky ze sóji jsou hojně využívány v zemědělství jako složka krmiv, tak v potravinářském průmyslu například sójový nápoj, mouka, olej ze sójových bobů, sýr aj. Vzhledem ke složení sójových bobů má jejich konzumace pozitivní vliv na hematopoézu, snižuje hladinu cholesterolu a tím i riziko aterosklerózy, vykazuje protektivní účinky v rozvoji solidních tumorů (*Sója*

luštinatá (Glycine max) [online]. [cit. 2018-12-02]. Dostupné z: <http://bylinky.atlasrostlin.cz/soja-lustinata>).

Protektivní účinky proti rozvoji solidních tumorů jsou způsobeny obsahem isoflavonoidů. Isoflavonoidy jsou svojí chemickou strukturou podobné estrogenům. Mohou se vázat na estrogenový receptor a za určitých podmínek se chovat v organismu jako estrogeny. Díky této vlastnosti jsou isoflavonoidy klasifikovány jako selektivní modulátory estrogenových receptorů (dále jen SERMs). SERMs jsou součástí léků tamoxifenu či raloxifenu využívaných při léčbě rakoviny prsu aj. Sójové boby obsahují tři druhy isoflavonoidů: genistein, daidzein a glycitein v poměrovém zastoupení 50 %, 40 % a 10 %. Tento fakt se odráží na stravovacích návycích u starších osob v asijských zemích, kdy se denní příjem isoflavonoidů pohybuje v rozmezí 30–50 mg, ve Spojených státech amerických a v Evropě je denní příjem pouze 3 mg. Ze studie vyplývá, že ženy z asijských zemí mají o 30 % nižší riziko karcinomu prsu. Rozsáhlá epidemiologická studie čítající 11 000 žen z Číny a Spojených států amerických ukazuje, že konzumace potravin bohatých na sóju významně snižuje recidivu karcinomu prsu a zvyšuje přežití pacientky (Messina, 2016, p. 75–80).

Sójové boby paradoxně obsahují společně s isoflavonoidy i látky, které mohou způsobit rozvoj kongenitální leukémie u dítěte či sekundární akutní leukémie po léčbě solidních nádorů. Jedná se o látky obsahující inhibitory enzymu topoizomerázy II. Tento enzym zasahuje do genetického materiálu, jelikož dokáže rozplést obě vlákna DNA. Inhibice topoizomerázy II může vyvolat zlom v oblasti MALL genu (mixed lineage leukemia). MALL gen se nachází v oblasti 11q23. Inhibitory topoizomerázy II jsou obsaženy nejen v sojových produktech, ale i v cytostatikách např. antracykliny a epipodofylotoxiny. Tyto skupiny léků pozorujeme v anamnéze u všech pacientů se sekundární akutní leukémií. Přímý vliv na rozvoji akutní leukémie u dospělého pacienta nebyl doposud přímo prokázán, ale je důležité na tuto skutečnost myslet z důvodu změn ve stravovacích návycích populace. Je pravděpodobné, že konzumace potravin s obsahem inhibitorů topoizomerázy II zvyšuje riziko akutní leukémie u dítěte (Mayer, 2002, str. 32-33).

4.3. Interference léčby kumariny při stravě bohaté na vitamín K

Mezi nejčastěji používaným lékem ze skupiny kumarinů je warfarin. Historicky byl tento preparát využíván v roce 1948 k hubení hlodavců, však v roce 1954 byl schválen pro léčbu lidí. Patří mezi perorální antikoagulantia. Mechanismem účinku warfarinu je inhibice syntézy koagulačních faktorů závislých na vitamínu K. Tato inhibice je možná zabráněním karboxylace gama glutamátových N terminálních zbytků aminokyselin proenzymů protrombinového komplexu. Mezi koagulační faktory závislých na vit. K řadíme II, VII, IX, X, PC, PS a PZ, souhrnně je označujeme jako K dependentní faktory či protrombinový komplex. Účinek warfarinu nepostihuje již vytvořené faktory, proto je nástup efektu v rozmezí 4-5 dní. Léčba kumariny je využívána u pacientů postižených hlubokou žilní trombózou či embolizační příhodou. U těchto stavů je pacientovi nejdříve indikován heparin a pak je zaveden i warfarin. Po nástupu účinku warfarinu (4-5 dní) je heparin vysazen. Laboratorně stanovujeme účinnost léčby warfarinem protrombinovým testem, přesněji vyjádřením INR. Terapeutické rozmezí se pohybuje od 2,0 do 4,0 INR. Pakliže dojde k předávkování warfarinem je pacientovi okamžitě nasazován vit. K₁, který jeho účinek inhibuje (Matýšková, Interní medicína pro praxi, 2010 12(2), str. 87-91), (Remedia compendium, 1996, str. 85), (Penka, 2011, str. 277).

Ovlivnění léčby warfarinem může docházet při různých onemocněních například: hepatopatii, tyreopatii, renální selhání, onkologických onemocnění či při migrénách aj. Dalším důležitým faktorem úspěšnosti léčby je sám pacient. Pacient může terapii ovlivnit jejím nedodržováním či při konzumaci velkého množství potravin bohatých na vit. K nebo vitamínových doplňků obsahující vit. K. Už v roce 1981 byl znám negativní účinek potravy bohaté na vit. K na léčbu warfarinem. Normální dávka warfarinu se pohybuje v rozmezí 2,5 – 12,5 mg. Při příjmu 1277 mg vit. K (možný příjem při redukční dietě, DDD M 70 µg, Ž 60 µg) bylo pacientovi podáváno 35 mg warfarinu, avšak bez odpovídajícího antikoagulačního efektu (Qureshi GD, Reinders TP, Swint JJ, Slate MB. Acquired War-farin resistance and weight-reducing diet. Arch. Intern. Med. 1981; 141:

507–509.), (Matýšková, Interní medicína pro praxi, 2010 12(2), str. 87-91), (D.A.CH, 2011, str. 80).

Předcházením negativního důsledku výživy na léčbu kumariny je několika stupňová. V první řadě je nezbytné, aby lékař před nasazením léčby kumariny zjistil od pacienta jeho stravovací návyky a zjistil další užívané léky, které by mohly vést k nižší efektivitě léčby. Lékař by měl poučit pacienta, o přesném dávkování a možných nutričních ovlivnění jeho léčby. Pacient by měl dodržovat zásady „správné výživy“. Při konzumaci DDD pro vit. K nehrozí riziko ovlivnění léčby. Určitě by pacient neměl snižovat konzumaci vit. K pod DDD, jelikož vit. K hraje v organismu důležitou roli nejen v hemokoagulačním systému. Pacient by neměl výrazně měnit svoje nastavené stravovací návyky. Před konzumací jakýchkoliv doplňků stravy obsahující vyšší množství vit. K (pozor na bylinné čaje a směsi), by se měl poradit s hematologem, eventuálně praktickým lékařem (Matýšková, Interní medicína pro praxi, 2010 12(2), str. 87-91).

5. Vliv životního stylu na rozvoj hematologického onemocnění

5.1. Vegetariánství

Vegetariánství je styl výživy, kdy je kladen důraz na volbu potravin tak, aby při nich nedocházelo k usmrcení zvířete. Lidé preferující vegetariánský styl výživy se vyhýbají konzumaci masa, vyjma semivegetariánů. V určitých směrech je povolena konzumace živočišných produktů. Obvykle se k tomuto druhu výživy lidé přiklání z morálního hlediska, kdy stres a usmrcení zvířete je neslučitelné s jejich přesvědčením. Dále se může jednat o důvody ekonomické, náboženské, zdravotní či kulturní. V našich podmínkách pozorují nárůst lidí vyznávající vegetariánský styl výživy, jakožto morální přesvědčení. V posledních letech se vegetariánství stává „moderní“. Vznikají restaurace výhradně pro vegetariány a vegany či samotné obchody. Na tento trend reagovali i výrobci potravin, kdy na obalech potravin můžeme nalézt označení, že se jedná o vhodnou potravinu pro vegetariánský či veganský styl výživy.

Existuje několik směrů vegetariánství například ovovegetariánství, laktoovovegetariánství, laktovegetariánství, frutariánství aj. Ovovegetariánství je výživový styl, který povoluje konzumaci vajíček, ne však mléčných výrobků či masa. Laktoovovegetariánství umožňuje konzumaci vajíček i mléčných výrobků (mléko, smetana, máslo, sýr, aj.), oproti tomu laktovegetariánská strava je ochuzena o vejčeka. Frutariánská strava povoluje ke konzumaci části rostlin, které byli získány bez poškození samotné rostliny.

Evolučně je člověk tvor všežravý. Strava by se měla tedy skládat jak ze složky rostlinné, tak ze složky živočišné. Díky této rozmanitosti potravy se našemu organismu dostává všech látek potřebných pro správné fungování. Je důležité zamyslet se nad tímto druhem výživy, jeho přínosem a nebezpečím pro zdraví člověka. Mezi benefity vegetariánské stravy patří snížení celkového cholesterolu, zvláště pak LDL cholesterolu a celkové hmotnosti jedince. Dochází ke zvýšení hladiny tokoferolu, kys. askorbové, flavonoidů a karotenoidů. Ve

studii probíhající v Šabatu a Vídni bylo pozorováno, že u žen stravující se vegetariánským stylem výživy byla průměrná tělesná hodnota nižší o 9,6 kg u mužů o 3,3 kg, nežli u žen a mužů se smíšenou stravou. Také bylo u vegetariánů pozorováno snížení hladiny glukózy. Všechny tyto faktory působí protektivně proti kardiovaskulárním onemocněním. Z důvodu přítomnosti velkého množství vlákniny, isoflavonoidů a dalších látek v rostlinné stravě dochází ke snížení rizika onkologického onemocnění gastro-intestinálního traktu a rakoviny prsu (v souvislosti s vyšší konzumací sóji). Dalším výhodným benefitem je snížení rizika diabetu melitu druhého typu (dále jen DM 2). Složením vegetariánské stravy dochází ke zvýšení senzitivity k inzulinu. Ověření této hypotézy proběhlo ve studii od Tonstad S. a kol. kdy bylo zkoumáno 38 469 žen a 22 434 mužů, kdy docházelo ke snížení výskytu DM 2. Ve studii proběhlo srovnání i různých stylů vegetariánské stravy z pohledu snížení výskytu DM 2. Nejlépe dopadli vegani, následovali laktoovalovegetariáni a k nejnižšímu snížení došlo u semivegetariánů (Dinu, 2017, str. 3640-3649), (WIRNITZER, 2018).

Nevýhodou vegetariánské stravy jsou ve většině případů nutriční deficity. Nejčastěji se setkáváme s deficitem Fe, což vede k rozvoji sideropenické anémie. Dále dochází k deficitu vitamínů B₁₂ a kyseliny listové, kdy se u pacienta může rozvinout megaloblastová anémie. K rozvoji anémie může docházet i při deficitu mědi a vitamínu E, kdy je pacient postižen hemolytickou anémií. Za další významný deficit můžeme považovat deficit vitamínu K s možným rozvojem koagulopatie. Vegetariánská strava je spojena i s dalšími deficity například vápníku, zinku, vitamínu D a B₂. Opačným problémem deficitu u vegetariánské stravy je nadměrný přísun kadmia a vyšší hladina homocysteinu. Vyšší hladina homocysteinu je způsobena deficitem vit. B₁₂. Vit. B₁₂ se podílí na odbourávání homocysteinu v organizmu. Složení vegetariánské stravy je typické nízkým množstvím cholesterolu, hlavně LDL frakce. Snížení LDL cholesterolu může mít za příčinu dysbalanci v menstruačním cyklu. Následně dochází ke snížení estrogenu, luteinizačního hormonu, estradiolu a progesteronu, což má za následek poruchy menstruačního cyklu (studie K.M.Pirke a spol, Hostmark a spol.), (Dinu, 2017, str. 3640-3649), (WIRNITZER, 2018).

Dle mého názoru není vegetariánská strava zdravotním rizikem za předpokladu, že je strava důkladně vyvážená a obsahuje veškeré látky, které naše tělo potřebuje. Za nebezpečné považuji tento výživový styl u těhotných a kojících žen, dále u dětí a dospívajících. Lze vegetariánskou stravu využít i léčebně v případě obezity či kardiovaskulárního onemocnění. Bohužel je vegetariánství v dnešní době moderním trendem a je masivně provozováno bez patřičných znalostí o lidském metabolismu a výživě. Především mladí lidé jsou „masírováni“ mohutnou reklamou zejména na internetu, neodbornými články či publikacemi bez jakékoliv odborné recenze. Při rozhovoru s několika vegetariány na mě působilo jejich přesvědčení až fanaticky, bez známky jakýkoliv znalostí z oblasti výživy.

5.2. Veganství

Veganství je druh výživy a životní filozofie. U tohoto výživového stylu je striktní zákaz konzumace masa a všech živočišných produktů. Pojem veganství byl zaveden v roce 1951 zakladateli britské Vegan Society. Mimo vyloučení všech živočišných produktů v potravě vegani nevyužívají ani žádné produkty živočišného původu například kožené oblečení či výrobky aj. Při praktikování veganského stylu výživy je nesmírně důležité dbát na vyváženost a pestrost stravy. Vegani mohou být ohroženi různými nutričními deficity které mají vliv na hematopoézu například deficit vitamínu B₁₂, způsobující makrocytární anémii a poruchu vývoje plodu v průběhu těhotenství, dále jsou ohroženi deficitem železa, kde hrozí mikrocytární hypochromní anémie. Vyvážená veganská strava obsahuje vysoké množství Fe, avšak musíme vzít v úvahu jeho biologickou dostupnost. Biologická dostupnost ze stravy rostlinného původu se pohybuje okolo 5–15 %, ze stravy živočišného původu se biologická využitelnost Fe pohybuje okolo 18 %. Ohrožen je kostní metabolismus, jelikož veganská strava obsahuje minimální množství vitamínu D. Vitamín D se dále podílí na metabolismu vápníku a tím pádem i na kostním metabolismu. Mezi další rizikové deficity můžeme zařadit deficit Jodu či selenu. Za velmi rizikové považuji dodržování veganské stravy

v těhotenství, při laktaci i v ranném dětství. Zde je velké riziko nesprávného vývoje plodu, mohou se objevit různé vývojové vady a následně zdravotní komplikace. Pokud se rodiče dítěte rozhodnou pokračovat ve veganském stylu výživy v těchto obdobích, je důležité podstoupit specializovanou nutriční intervenci zaměřenou na přesnou vyváženost veganské stravy, aby nedošlo k negativnímu dopadu na vývoj plodu a později na fyziologický a duševní rozvoj dítěte. Veganská strava ovšem poskytuje i zdravotní benefity. U veganů byla prokázána nižší incidence onemocnění kardiovaskulárního systému, diabetu mellitu II. typu. Je zde nižší riziko výskytu obezity a s tím spojená i nižší hladina LDL-cholesterolu a glukózy (*Veganství* [online]. [cit. 2019-03-19]. Dostupné z: <https://cs.wikipedia.org/wiki/Veganství>).

6. Vybrané kazuistiky

Pacient č.1 anémie z deficitu vitamínu B₁₂

Pacient XY, ročník 1969, přijat k ambulantnímu vyšetření dne 8.10.2018

RA: z hematologického hlediska nevýznamná

OA: vážně nestonal

FA: žádné léky neužívá

NO: poslán z chirurgického oddělení na základě nálezů makrocytární anémie v krevním obraze (WBC 6,0 RBC 2,78 Hb 122 MCV 115 PLT 196), sTRF 5,7, mírně pozitivní PSA

Subj.: pacient zaznamenal zhoršení kondice při plavání a bruslení

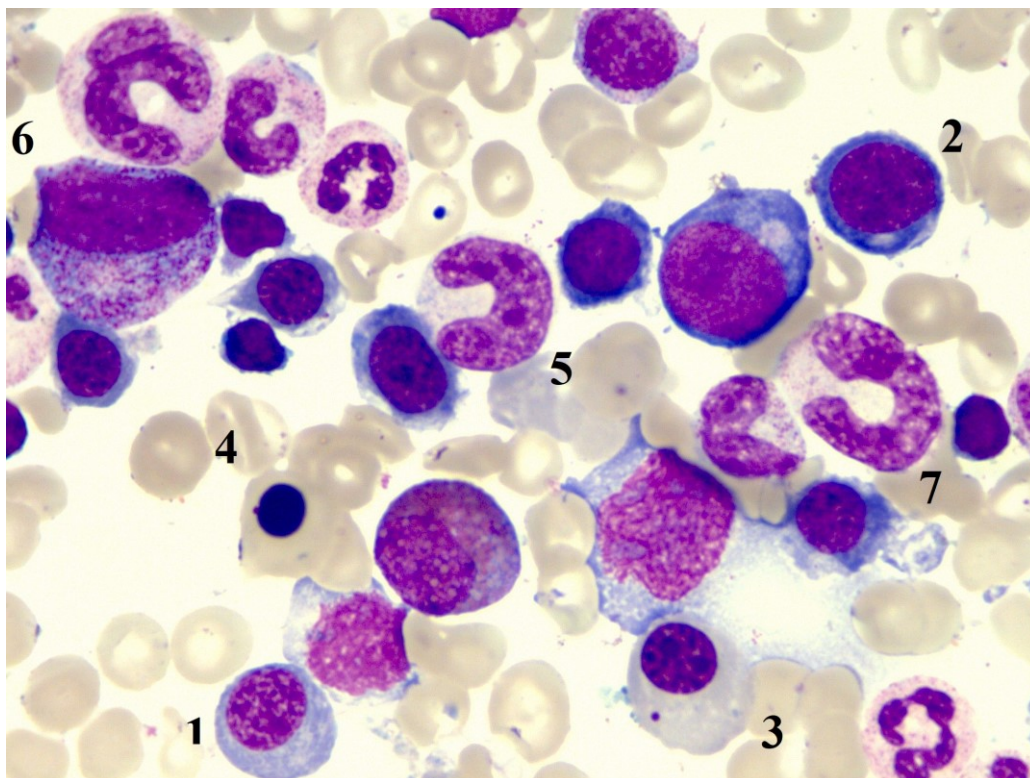
Na hematologické ambulanci provedeno vyšetření krevního obrazu s potvrzením makrocytární anémie, biochemické vyšetření krve potvrdilo deficit vitamínu B₁₂ (pod 33 ng/l), norma vit. B₁₂ 223-1132 ng/l. Proběhl odběr KD ze sternu s nálezem morfologických změn pozorovaných u deficitu vit. B₁₂ a folátů, provedeno cytochemické barvení na Fe s normálními výsledky. Provedeno gastroscopické vyšetření se závěrem zánětlivého onemocnění žaludeční sliznice.

Tab. č 4 vyšetření KO pacient č.1

	12.03.2018	19.09.2018	26.09.2018	05.10.2018	01.11.2018	18.12.2018	Ref. meze M	Jednotky
Počet leukocytů	4,1	4,8	6,6	6,6	6,7	6,6	4,0-10,0	x10 ⁹ /l
Počet erytrocytů	3,16	2,80	2,82	2,78	3,92	5,01	4,0-5,8	x10 ¹² /l
Hemoglobin	132	121	124	122	152	169	135-175	g/l
Střední objem erytrocytů	112,0	115,7	116,0	115,5	107,4	94,0	82,0-98,0	fl
Šíře distribuce erytrocytů	13,1	12,4	12,7	13,7	13,6	12,8	10,0-15,2	%
Hematokrit	0,354	0,324	0,327	0,321	0,421	0,471	0,400-0,500	l/l
průměrné množství Hb v ERY	41,8	43,2	44,0	43,9	38,8	33,7	28-34	pg
Průměrná koncentrace Hb v ERY	372,9	373,5	379,2	380,1	361,0	358,8	320-360	g/l
Normoblasty - absolutní počet	0,010	0,000	0,010	0,000	0,000	0,000	0,000	x10 ⁹ /l
Retikulocyty - absolutní počet			67,4		100	77,7	25-100	x10 ⁹ /l
Hb v retikulocyty			44,4		36	36	28-36	pg
Zralé retikulocyty			81,7		89,1	89,6	87,8-98,6	%
Trombocyty	163	200	218	194	184	170	150-400	x10 ⁹ /l
Neutrofily	42,3	47,4	37,0	41,9	40,8	44,5	45,0-70,0	%
Lymfocyty	45,4	45,7	54,7	52,0	46,6	44,6	20,0-45,0	%
Monocyty	9,9	5,2	5,5	3,7	9,1	8,2	2,0-12,0	%
Eozinofily	1,4	1,3	2,0	1,8	2,5	1,7	0,0-5,0	%
Bazofily	0,5	0,4	0,5	0,3	0,9	0,5	0,0-2,0	%
Nezralé granulocyty	0,5	0,0	0,3	0,3	0,1	0,5	0,0-0,0	%
Neutrofily	1,790	2,260	2,430	2,750	2,710	2,940	2,00-7,00	10 ⁹ /l
Lymfocyty	1,920	2,180	3,590	3,410	3,110	2,940	0,80-4,00	10 ⁹ /l
Monocyty	0,420	0,250	0,360	0,240	0,610	0,540	0,08-1,20	10 ⁹ /l
Eozinofily	0,060	0,060	0,130	0,120	0,170	0,110	0,00-0,50	10 ⁹ /l
Bazofily	0,020	0,020	0,030	0,020	0,060	0,030	0,00-0,20	10 ⁹ /l
Nezralé granulocyty	0,020	0,000	0,020	0,020	0,010	0,030	0,00-0,00	10 ⁹ /l

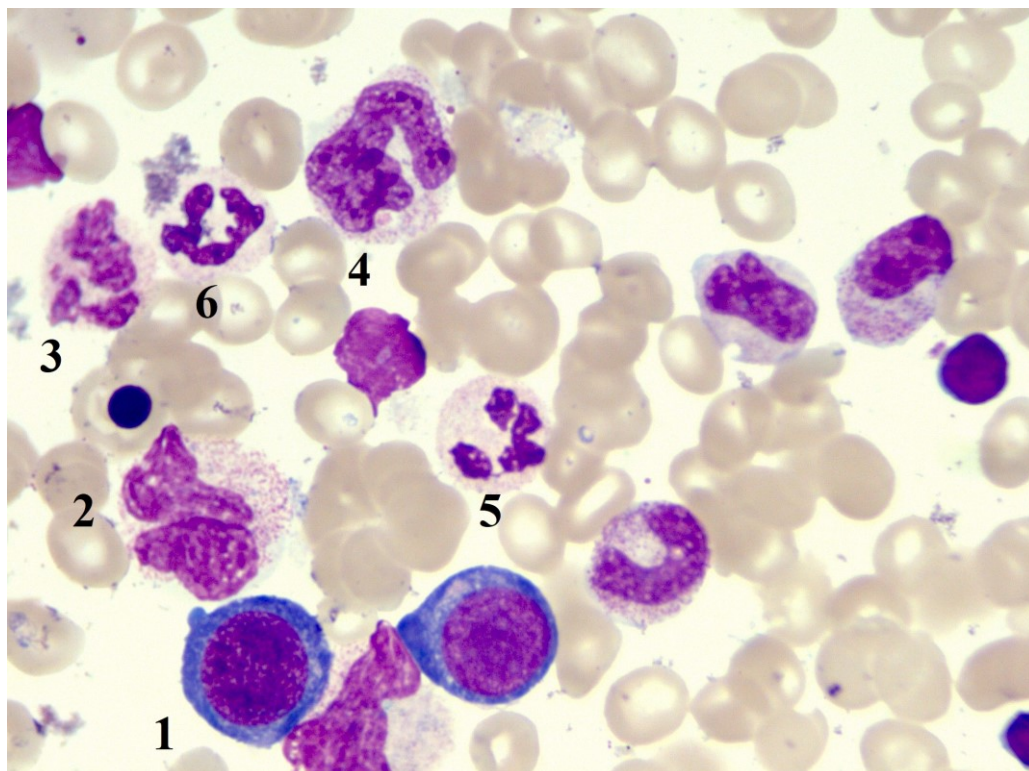
	12.02.2018	19.06.2018	19.09.2018	26.09.2018	01.11.2018	18.12.2018	Ref. meze	Jednotky
Na+	142		141		141	141	137-146	mmol/l
K+	4,4		4,1		4,2	4,2	3,8-5,0	mmol/l
Cl	109		111		110	107	97-108	mmol/l
P	0,80						0,65-1,61	mmol/l
Čelkový Ca			2,28				2,05-2,54	mmol/l
Mg			0,87				0,66-0,91	mmol/l
Fe		15,5	39,9	33,8		23,9	7,2-29,0	umol/l
Cu							13,5-29,7	umol/l
Glukóza	4,6		5,4				3,3-5,8	mmol/l
C-peptid			745,6				370,0-1470,0	pmol/l
Insulín			10,1				2,6-24,9	mIU/l
ALT	0,50		0,33		0,33	0,46	0,17-0,78	ukat/l
AST	0,74		0,40		0,40	0,65	0,16-0,72	ukat/l
ALP	1,43		1,22		1,61	1,73	0,66-2,20	ukat/l
LD					3,40	4,07	1,67-4,10	ukat/l
GMT	0,53		0,46		0,47	0,62	0,14-0,84	ukat/l
Amyláza	0,90						0,30-2,28	ukat/l
Čelk. bilirubin	12,6		22,9		12,6	14,9	2,0-17,0	umol/l
Bilirubin přímý					3,4	4,1	0,0-5,1	umol/l
UREA	7,0		4,8		6,3	6,1	2,8-8,0	mmol/l
Kyselina močová			344		407	413	200-420	umol/l
Kreatinin							42-80	umol/l
Čelk. bílkovina	70,5		72,0		69,7	72,8	65,0-85,0	g/l
CRP	3,3	0,6	0,5		0,9	1,1	0,0-5,0	mg/l
Alfa-1-fetoprotein							0,00-10,50	ug/l
TGA			1,28				0,70-1,70	mmol/l
Čelk. cholesterol	4,3		4,1				3,4-5,0	mmol/l
HDL cholesterol			0,78				0,90-1,42	mmol/l
LDL cholesterol			2,86				1,50-3,00	mmol/l
APO A1			1,10				1,19-1,80	g/l
APO B			0,96				0,70-1,30	g/l
Transferin (TfR)							1,90-3,80	g/l
Saturace transferinu							20,0-40,0	%
Čelk. vazeb. Kapacita Fe							44,8-80,6	umol/l
Recept pro TfR		4,82		5,70			2,20-5,00	mg/l
Feritin						446,5	22,0-322,0	ug/l
Vitamin B12				pod 33			223-1132	ng/l
Vitamin B9				8,17			4,40-31,00	ug/l

tab. č. 5 biochemické vyšetření pac. č.1



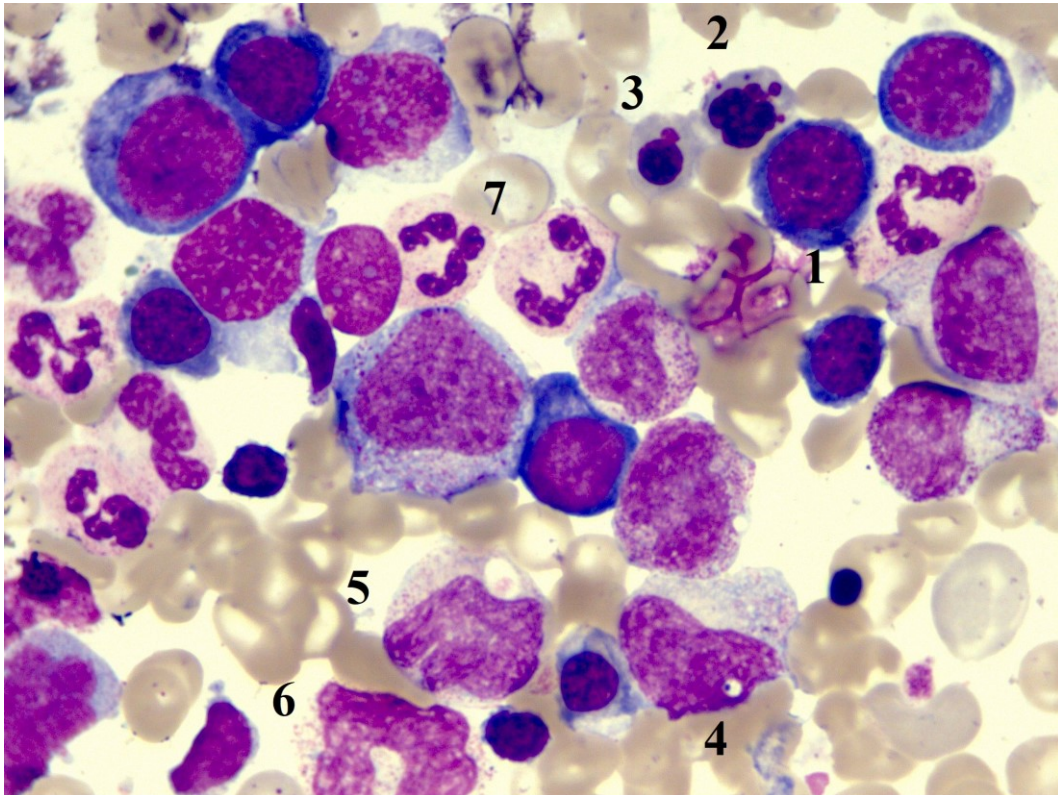
obr. 36 KD pacient č.1

Megaloblastová přestavba v KD. Nesouběh zrání, megaloblasty v erytropoeze, (1,2), Howell-Jollyho tělíčka v megaloblastech (3,4), v granulopoeze obrovitý metamyelocyt (5), obrovité tyče (6,7), (zvětšení 1000x, barvení MGG).



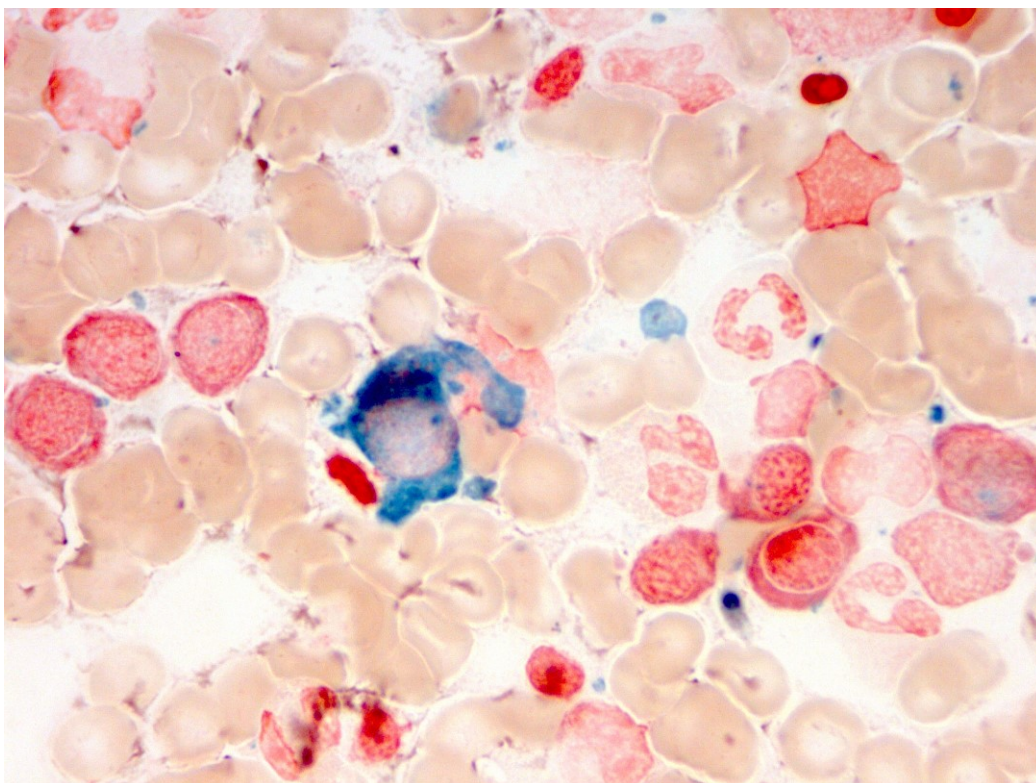
obr. č. 37, KD pacient č. 1

Megaloblastová přestavba v KD. V erytropoeze megaloblast (1), v granulopoeze obrovité formy (2,3,4), hypersegmentace neutrofilů (5,6). (zvětšení 1000x, barvení MGG).



obr. č. 38, KD pacient 1

Megaloblastová přestavba v KD. V erytropoeze známky dyserytropoezy – nesouběh zrání, megaloblast (1), nepravidelnost jádra (2), Howell – Jollyho tělíska (2,3), v granulopoeze obrovité forma metamyelocytu (4) a tyčí (5,6), hypersegmentace neutrofilů (7), (zvětšení 1000x, barvení MGG).



obr. č. 39, KD pacient 1

KD bohatá na železo, (zvětšení 1000x, barvení na železo ferokyanidem draselným).

Pacient č.2 anémie z deficitu železa

Pacient XX, ročník 1950

RA: matka CMP (+49 let), otec kardiak (+78 let), bratr (+67 let)

OA: incipientní jaterní cirhóza nejasné etiologie, jícnové varixy 3. st., portální a arteriální hypertenze, splenomegalie, sekundární trombocytopenie, DM II typu, thyreopatie, chronická žilní insuficience, těžká sideropenická anémie – nutná substituce 2 EBR (ery massa), Ca prsu

GA: 2 porody

FA: Sorbifer Durules, Eucreas, Tamoxifen, Helicid, Carvesan, Amicloton

NO: přijata k provedení 3 etapy ligace varixových jícnu

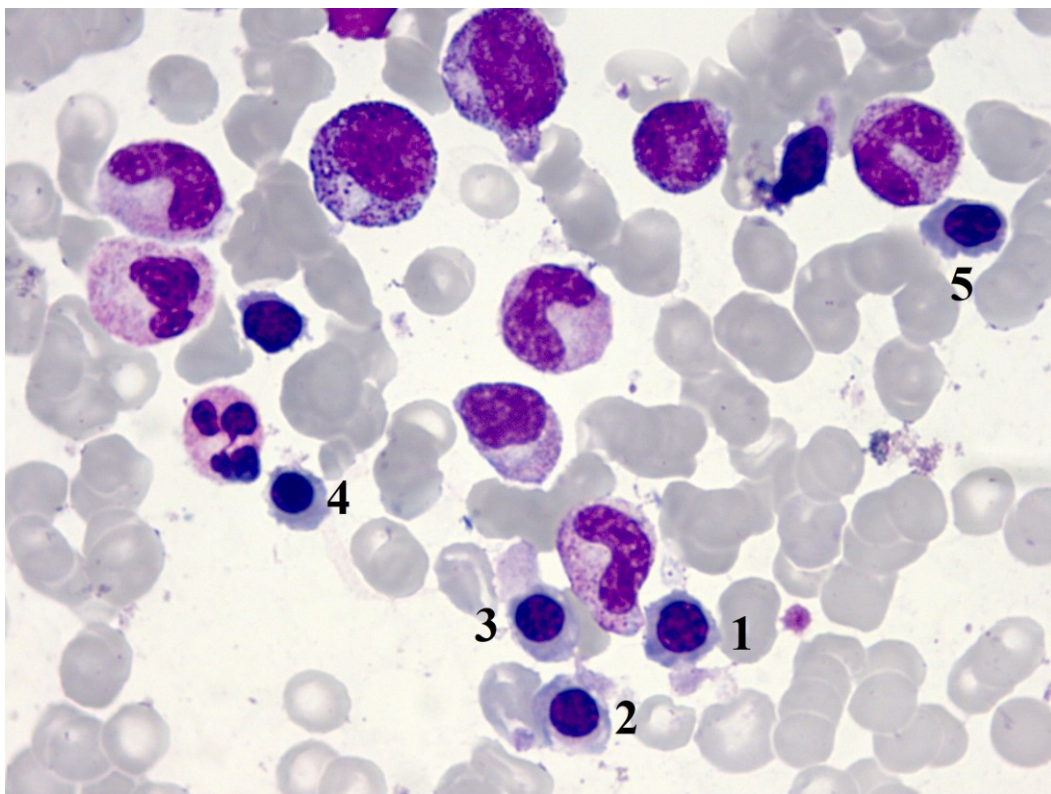
Subj.: tmavá stolice z důvodu užívání železa., bez příměsí krve či hlenu,

	14.08.2018	15.08.2018	16.08.2018	20.08.2018	21.08.2018	22.08.2018	23.08.2018	26.08.2018	03.10.2018	04.01.2019	Ref. meze	Jednotky
Počet leukocytů	4,8	5,4	4,9	3,5	4,6	4,2	4,3	4,6	5,7	6,1	4,0-10,0	x10 ⁹ /l
Počet erytrocytů	3,45	3,60	4,13	4,07	4,50	4,06	4,02	4,28	4,08	3,78	3,8-5,2	x10 ¹² /l
Hemoglobin	75	82	99	94	105	96	95	98	105	118	120-160	g/l
Střední objem erytrocytů	70,1	72,8	73,8	73,5	72,9	74,6	74,6	73,6	79,7	89,9	82,0-98,0	fl
Šíře distribuce erytrocytů	16,9	16,7	16,8	18,6	19,2	18,9	19,3	19,6	24,8	14,6	10,0-15,2	%
Hematokrit	0,242	0,262	0,305	0,299	0,328	0,303	0,300	0,315	0,325	0,340	0,350-0,470	l/l
průměrné množství Hb v ERY	21,7	22,8	24,0	23,1	23,3	23,6	23,6	22,9	25,7	31,2	28-34	pg
Průměrná koncentrace Hb v ERY	309,9	313,0	324,6	314,4	320,1	316,8	316,7	311,1	323,1	347,1	320-360	g/l
Normoblasty - absolutní počet	0,000	0,000	0,010	0,000		0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	x10 ⁹ /l
Retikulocyty - absolutní počet											25-100	x10 ⁹ /l
Hb v retikulocyty											28-38	pg
Zralé retikulocyty											87,8-98,6	%
Trombocyty	88	82	87	89	89	68	58	75	76	87	150-400	x10 ⁹ /l
Neutrofily	72,9	72,0					61,2				45,0-70,0	%
Lymfocyty	16,7	15,7					23,0				20,0-45,0	%
Monocyty	6,5	7,0					8,9				2,0-12,0	%
Eozinofily	3,3	4,3					5,9				0,0-5,0	%
Bazofily	0,4	0,6					0,5				0,0-2,0	%
Nezralé granulocyty	0,2	0,4					0,5				0,0-0,0	%
Neutrofily	3,500	3,890					2,620				2,00-7,00	10 ⁹ /l
Lymfocyty	0,800	0,850					0,980				0,80-4,00	10 ⁹ /l
Monocyty	0,310	0,380					0,380				0,08-1,20	10 ⁹ /l
Eozinofily	0,160	0,230					0,250				0,00-0,50	10 ⁹ /l
Bazofily	0,020	0,030					0,020				0,00-0,20	10 ⁹ /l
Nezralé granulocyty	0,010	0,020					0,020				0,00-0,00	10 ⁹ /l

Tab. č. 6 vyšetření KO pacient č. 2

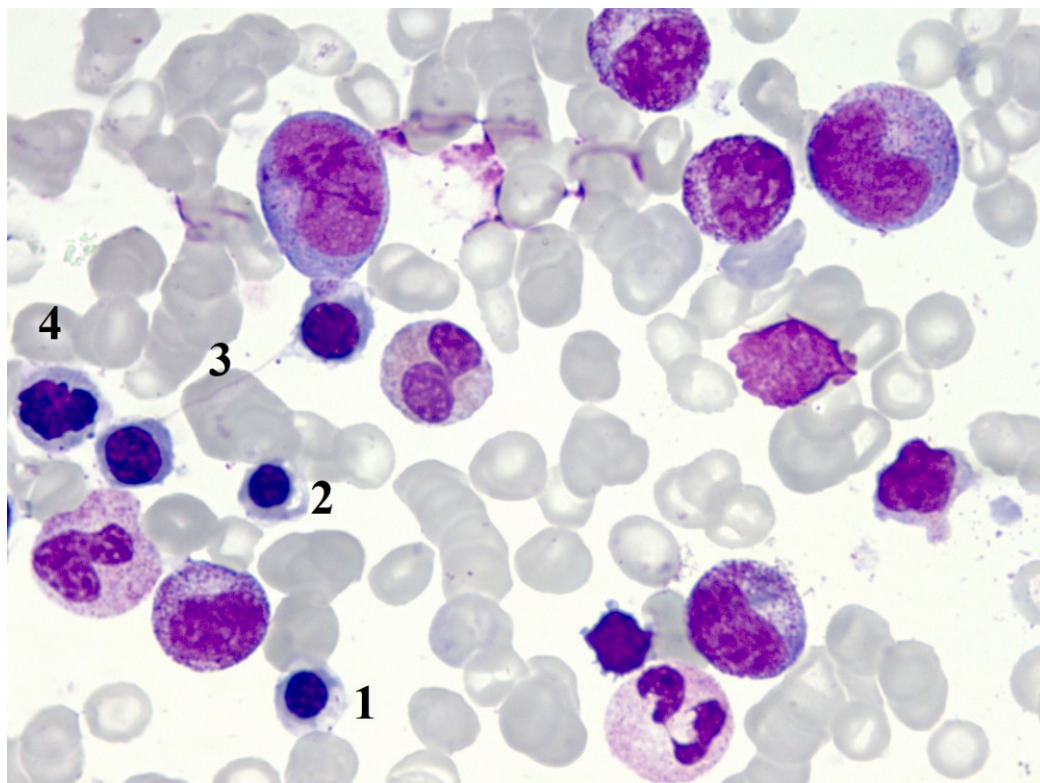
	15.08.2018	20.08.2018	22.08.2018	26.08.2018	04.01.2019	03.10.2018	05.10.2018	Ref. meze	Jednotky
Na+	135	136	138	139	139	139	140	137-144	mmol/l
K+	3,7	3,3	3,9	3,6	3,9	3,8	4,0	3,9-5,3	mmol/l
Cl	100	102	106	103	105	106	109	98-107	mmol/l
Fe	10							7,2-29,0	umol/l
Cu			24,2					13,5-29,7	umol/l
Glukóza					12,5	8,6		4,6-6,4	mmol/l
ALT	0,41		0,38		0,40	0,42	0,34	0,10-0,63	ukat/l
AST	0,85		0,67				0,44	0,16-0,63	ukat/l
ALP	0,87		0,87				0,87	0,88-2,35	ukat/l
LD			2,51					1,83-4,10	ukat/l
GMT	0,81		0,88		1,01	1,33	1,18	0,10-0,63	ukat/l
Amyláza	0,77		0,84		0,94	0,85		0,40-2,51	ukat/l
Celk. bilirubin	21,4		10,1		10,8	13,7	10,0	3,0-19,0	umol/l
Bilirubin přímý	7,3						3,5	0,0-2,0	umol/l
UREA	4,1	3,3	5,0		5,7	4,5	5,1	2,9-8,2	mmol/l
Kyselina močová	376							208-434	umol/l
Kreatinin	70	64	62		53			42-80	umol/l
Celk. bílkovina	63,2				67,6		63,0	62,0-77,0	g/l
CRP		6,2	5,1	4,5	7,0	6,6	13,1	0,0-5,0	mg/l
Alfa-1-fetoprotein			3,00					0,00-10,50	ug/l
TGA	1,34							0,40-1,98	mmol/l
Celk. cholesterol	3,5							3,4-5,0	mmol/l
HDL cholesterol	0,72							0,72-2,69	mmol/l
LDL cholesterol	2,16							1,50-3,00	mmol/l
Transferin (TfR)	2,62							1,90-3,80	g/l
Saturace transferinu	15,2							20,0-40,0	%
Celk. vazeb. Kapacita Fe	65,8							44,8-80,6	umol/l
Receptot pro TfR	10,48							1,90-4,00	mg/l
Feritin	13,3							10,0-291,0	ug/l
Vitamin B12	505							110-769	ng/l
Vitamin B9	3,46							5,60-45,80	ug/l

Tab. č. 7 biochemické vyšetření pacient č. 2



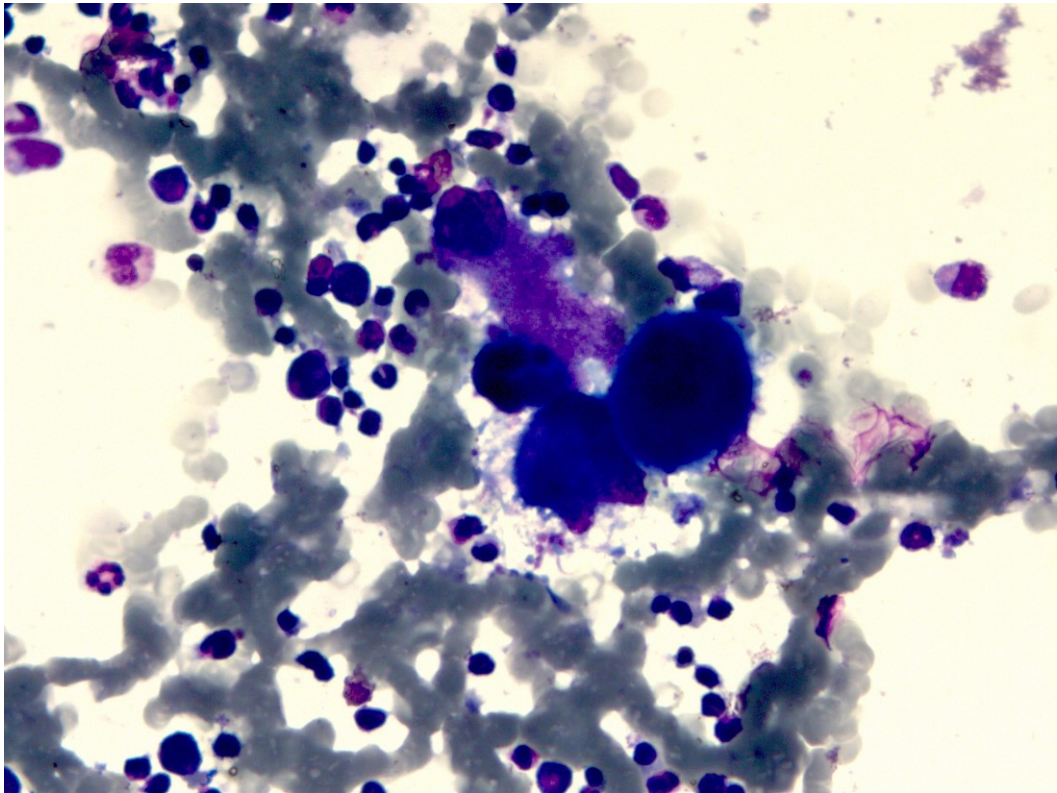
Obr. č. 40, KD pacient 2

Sideropenie, zrání normoblastické. Znamky dyserythropoézy – porucha hemoglobinizace cytoplazmy normoblastů a nepravidelná membrána normoblastů (1 – 5), v granulocytární řadě mírné nespecifické změny (zvětšení 1000x, barvení MGG).



Obr. č. 41, KD pacient č.2

Sideropenie, zrání normoblastické. Znamky dyserythropoézy – porucha hemoglobinizace cytoplazmy normoblastů (1,2), cytoplazmatický můstek (3), červená mitóza (4) v granulocytární řadě mírné nespecifické změny (zvětšení 1000x, barvení MGG).



Obr. č. 42, KD pacient č.2

Sideropenie, morfologicky normální megakaryocyty s různým odštěpováním trombocytů (zvětšení 1000x, barvení MGG).

Diskuze

V první kazuistice jsem se zabýval případem pacienta, kterého postihla anémie z nedostatku vitamínu B₁₂. U pacienta byl tento deficit způsoben chronickou gastritidou. Mezi další příčiny deficitu vitamínu B₁₂ můžeme zahrnout nutriční chyby (můžeme pozorovat u veganů), stavy po resekci žaludeční sliznice, při Cronově chorobě nebo u celiakie. Může se vyskytnout i vrozený defekt molekuly vnitřního faktoru. Svojí roli zde hraje i imunitní systém. Při poruše imunitního systému může docházet k produkci protilátek proti parietálním buňkám, vnitřnímu faktoru anebo k tvorbě protilátek namířeným proti komplexu kobalamin – vnitřní faktor.

Kazuistika číslo dvě nám ukázala případ pacienta, který trpí anémií z nedostatku železa. U prezentovaného pacienta byl deficit železa způsoben opakovaným krvácením jícnových varixů. Mezi další možné příčiny deficitu železa patří nutriční chyby (můžeme pozorovat u vegetariánů a veganů), poruchy resorpce, dlouhodobé krevní ztráty (gynekologické krvácení, krvácení do GIT, časté odběry krve na laboratorní vyšetření) a při zvýšených nárocích na potřebu železa.

Prevence vzniku hematologických onemocnění na základě nesprávné výživy či životního stylu se bude lišit dle oblasti uplatnění. V našich podmínkách ekonomicky vyspělého a stabilního státu (Evropa, USA) je prevence lehce realizovatelná. Je zde přísun pestrých a kvalitních potravin, které jsou finančně nenáročné. Zde je potřeba osvěty a větší informovanosti laické veřejnosti o zásadách „správné výživy“. Je důležité srozumitelně a zábavně ukázat, jaké následky může mít nesprávná výživa na náš organizmus a zdraví. Tato edukace by měla začínat již v mateřských školách a na základních školách (programy „Zdraví do mateřských škol“, „Pyramidáček“, „Zdravá škola“, „Co jsi dát na talíř“ aj.). V našich podmínkách dochází k časnějšímu vyznávání alternativních forem výživy. Zde je zapotřebí odborná intervence, aby bylo dosaženo vůbec co nejoptimálnějšího nastavení výživy, které by vedlo k udržení a k rozvoji zdraví.

Rizikovou skupinou jsou v tomto případě těhotné a kojící ženy a děti, kde je velice důležitý individuální přístup.

Prevence vzniku onemocnění z nesprávné výživy je složitá v zemích s nízkou ekonomickou úrovní a vzdělaností. Zde již bohužel nepomohou jen informace o správné výživě, jelikož zde nemají přísun k pestrým a zdravým potravinám či jen minimální přísun k potravinám. Často v těchto oblastech panuje hladomor, nízká vzdělanost a nízké hygienické návyky či absence kvalitního zdravotního systému. K prevenci obecně všech onemocnění nejen hematologických by byla zapotřebí kompletní restruktulizace takovýchto států a oblastí. Bohužel je tento proces velice finančně náročný a bez patřičné politické podpory na mezinárodní úrovni. Krátkodobé dodávání nutričních suplementů je neefektivní, jelikož se jedná jen o krátkodobé řešení bez dlouhodobého efektu na zdraví člověka.

V rámci praktické části jsem na svém pracovišti (oddělení klinické hematologie FN Motol) ukazoval studentům základních, středních a vysokých škol při exkurzi změny na buňkách u pacientů se sideropenickou a megaloblastovou anémií. Zhmotněním a vizualizací těchto změn žáci a studenti viděli důkazy o následcích onemocnění, které v ranných fázích onemocnění pacient nepocítuje. Častým argumentem bylo „co nevidím mě přeci neovlivní či neohrozí“ a tím, že tyto změny viděli, začali nad touto problematikou uvažovat.

Závěr

V bakalářské práci jsem se snažil shrnout základní poznatky o rozvoji hematologických onemocnění vyplývajících z nesprávné výživy a životního stylu. Nesprávná výživa je v dnešní době celosvětový problém, který si zasluhuje patřičnou pozornost. Jak jsem již uvedl z údajů WHO, je postižena 1/3 populace světa anémií z nedostatku železa, což činí přibližně 2 miliardy „pacientů“ a tím se toto onemocnění řadí mezi nejčastější onemocnění ve světě. Mezi další významné nutriční deficity se řadí deficity vit. B₁₂ a kyseliny listové. Zarážející je, že k prevenci těchto onemocnění je zapotřebí převážně vyvážené a pestré stravy, která je i 21. století plného medicínských pokroků a moderní techniky nedostupná pro více než 1/3 obyvatel naší planety.

Souhrn

Ve své bakalářské práci jsem se zaměřil na roli výživy ve vztahu k rozvoji hematologických onemocněních. Nesprávná výživa může přispět rozvoji hematologických i hematoonkologických onemocněních. Mezi nejčastější nutriční aspekty, které mohou vést k rozvoji onemocnění patří deficity vitamínů a stopových prvků. Nutriční deficity vitamínů zahrnují především deficit vitamínu B₁₂ a kyseliny listové. Výsledkem těchto deficitů je megaloblastová anémie. Megaloblastovou anémii řadíme mezi anémie z nedostatečné tvorby erytrocytů, přesněji anémie z poruchy syntézy DNA. Hlavním nálezem v krevním obraze pacienta je makrocytární anémie, která bývá indikací k dalšímu vyšetření. Posledním deficitem vitamínu, který může vést k rozvoji hematologického onemocnění je deficit vitamínu K. Projevem deficitu vitamínu K je nedostatečná syntéza K dependentních koagulačních faktorů, zahrnující faktor II, VII, IX a X a proteiny C, S a Z. V této souvislosti je potřeba nastavit antikoagulační léčbu warfarinem s ohledem na výživu. Mezi deficity stopových prvků řadíme především deficit železa, vzácněji deficit mědi. Projevem deficitu železa je sideropenická anémie. Sideropenická anémie je dle údajů WHO nejčastější onemocnění ve světě. Onemocnění postihuje bezmála 1/3 obyvatel planety. Sideropenickou anémii řadíme mezi anémie z nedostatečné tvorby erytrocytů, přesněji z poruchy syntézy hemu. Laboratorně při hematologickém vyšetření u pacienta stanovíme mikrocytární hypochromní anémii. Nález mikrocytární hypochromní anémie bývá indikací k dalšímu vyšetření. I přirození potravin mohou mít z hlediska onkogeneze pozitivní i negativní účinky, například sója. Sója obsahuje spousty benefičních látek, například minerální látky (draslík, hořčík, vápník, fosfor aj.), vitamíny (B₁, B₂, K, C, D a E) a isoflavonoidy. Isoflavonoidy obsažené v sóje působí protektivně při rozvoji hormonálně podmíněných nádorů, například karcinomu prsu. V sóje jsou též obsaženy i inhibitory topoizomerázy II. Inhibitory topoizomerázy II mohou vyvolat zlom v MALL genu. Ohroženy jsou děti, u kterých může přispět k rozvoji akutní myeloidní leukémie.

Rizikovou skupinou jsou lidé praktikující veganský styl výživy. Při nesprávném nastavení výživy u této skupiny pozorujeme deficity vitamínu B₁₂ a

železa. Rizikovou skupinou v těchto případech výživy jsou těhotné a kojící ženy a děti. Zde je potřeba podstoupit specializovanou nutriční intervenci, aby nedošlo k negativnímu vlivu výživy matky na zdraví dítěte.

Prevenčí proti rozvoji hematologického onemocnění způsobených nutričními chybami je dodržování zásad správné výživy. Strava by měla být pestrá a nutričně vyvážená. Měla by zajistit příjem všech látek důležitých pro náš organismus. V případě vegetariánského a veganského stravování je důležité podstoupit nutriční intervenci v případě objevení nutričních deficitů či v těhotenství a při kojení.

Ve své bakalářské práci jsem prezentoval dvě kazuistiky pacientů, u kterých byl přítomen deficit vitamínu B₁₂ a železa. Cílem bylo laboratorní vyjádření zmíněných deficitů a vizualizace změn na morfologii krevních buněk.

Summary

In my bachelor thesis I focused on the role of nutrition in relation to the development of hematological diseases. Improper nutrition can contribute to the development of both haematological and haemato-oncological diseases. The most common nutritional aspects that can lead to disease development include deficiencies in vitamins and trace elements. The nutritional deficits of vitamins include, in particular, the deficiency of vitamin B12 and folic acid. The result of these deficits is megaloblastic anemia. Megaloblastic anemia is one of the anemia of inadequate erythrocyte production, more precisely, anemia of DNA synthesis failure.

The main finding in the patient's blood count is macrocytic anemia, which is an indication for further examination.

The last vitamin deficiency that can lead to the development of a haematological disease is vitamin K deficiency. The manifestation of vitamin K deficiency is insufficient synthesis of K dependent coagulation factors, including Factor II, VII, IX and X and C, S and Z. In this context, it is necessary to set up anticoagulant treatment with warfarin with respect to nutrition. The deficiencies of trace elements include mainly iron deficiency, rarely copper deficiency.

Iron deficiency is manifested by sideropenic anemia. Sideropenic anemia is, according to WHO, the most common disease in the world. The disease affects nearly 1/3 of the planet's population. Sideropenic anemia is one of the anemia of inadequate erythrocyte production, more specifically of heme synthesis disorder. Microcytic hypochromic anemia is determined by the laboratory for hematology in the patient. The finding of microcytic hypochromic anemia is an indication for further examination. Natural foods can also have positive and negative effects on oncogenesis, such as soy. Soya contains lots of beneficial substances, such as minerals (potassium, magnesium, calcium, phosphorus, etc.), vitamins (B1, B2, K, C, D and E) and isoflavonoids. The isoflavonoids contained in soya have a protective effect on the development of hormone-mediated tumors, for example breast cancer. Topoisomerase II inhibitors are also included in soya. Topoisomerase II inhibitors may induce a break in the MALL gene. Children are at risk of developing acute myeloid leukemia.

A risk group are people practicing vegan-style nutrition. In the case of incorrect nutrition settings in this group, are observed deficits of vitamin B12 and iron. Pregnant and breastfeeding women and children are a risk group in these nutritional cases. There is a need to undergo specialized nutritional intervention to prevent the mother's nutrition from adversely affecting the health of the child.

Prevention of the development of haematological disease caused by nutritional errors is the observance of the principles of good nutrition. The diet should be varied and nutritionally balanced. It should ensure the intake of all substances important to us. In the case of vegetarian and vegan eating, it is important to undergo nutritional intervention in case of nutritional deficiencies or during pregnancy and breastfeeding.

In my bachelor thesis I presented two case reports of patients who had vitamin B12 and iron deficiency. The aim was laboratory expression of these deficiencies and visualization of changes in blood cell morphology

Seznam použité literatury

Česká hematologická společnost CLS JEP.: Referenční meze krevního obrazu, retikulocytů, normoblastů a diferenciálního rozpočtu leukocytů dospělých. [online]. Praha, 2018 [cit. 07.7.2018]. Dostupnost z www: <http://hematology.cz/doporuceni/laboratorni_sekce/referencni_meze.php>

HAFERLACH, Torsten. *Kapesní atlas hematologie: překlad 6., přepracovaného vydání*. Praha: Grada, 2014. ISBN 978-80-247-4787-3.

KAUSHANSKY, Kenneth. *Williams hematology*. Ninth edition. New York: McGraw-Hill, [2016]. ISBN 0071833005.

KENNETH, K., *Williams Hematology*, McGraw Hill education, USA, 2016. ISBN 978-0-07-183301-1

M Dinu, R. Abbate, *Vegetarian, vegan diets and multiple health outcomes: A systematic review with meta-analysis of observational studies*. Food Science Nutrition. 2017 Nov; p. 3640-3649. doi: 10.1080/10408398.2016.1138447

M. Messina, *Impact of Soy Foods on the Development of Breast Cancer and the Prognosis of Breast Cancer Patient*, Forsch Komplementmed 2016, p. 75–80, 10.1159/000444735

MARINOV, Iuri. *Průtoková cytometrie v klinické hematologii*. 2., přeprac. a rozš. vyd. Praha: Triton, 2008. ISBN 978-80-7387-143-7.

MATÝŠKOVÁ, Miloslava. Warfarin, potrava a potravinové doplňky. *Interní medicína pro praxi*. 2010(12), 87-91.

MAYER, Jiří a Jan STARÝ. *Leukemie*. Praha: Grada, 2002. ISBN 80-7169-991-8.
PECKA, M., *Laboratorní hematologie v přehledu*, vyd. Finidr, s.r.o. 2002. ISBN 80-86682-5.

PECKA, Miroslav a Milan BLÁHA. *Praktická hematologie: laboratorní metody*. Český Těšín: Infiniti art, 2010. ISBN 978-80-903871-9-5.

PENKA, Miroslav a Eva SLAVÍČKOVÁ. *Hematologie a transfuzní lékařství*. Praha: Grada, 2011. ISBN 978-80-247-3459-0.

QURESHI GD, *Acquired War-farin resistance and weight-reducing diet*. Arch. Intern. Med. 1981; 141: p. 507–509

ROZENBERG, G., *Microscopic Haematology, A practical guide for the laboratory*, Thomson Publishing Services, UK, 2003, p. 9-10, 39. ISBN 1-84184-233-8

Sója luštinatá (Glycine max) [online]. [cit. 2018-12-02]. Dostupné z: <http://bylinky.atlasrostlin.cz/soja-lustinata>

SUCHOPÁR, Josef. *Remedia Compendium*, Panax, 1996. ISBN 80-902126-1-1.

Veganství [online]. [cit. 2019-03-19]. Dostupné z: <https://cs.wikipedia.org/wiki/Veganstv%C3%AD>

VYDRA, Jan a Petr CETKOVSKÝ. *Hematologie v kostce*. Praha: Mladá fronta, 2015. Aeskulap. ISBN 978-80-204-3698-6.

WIRNITZER K, *Health Status of Female and Male Vegetarian and Vegan Endurance Runners Compared to Omnivores-Results from the NURMI Study (Step 2)*., Nutrients, 2018 Dec, doi: 10.3390

YAWATA, Y., *Atlas of Blood Disease Morphology*, MC&P CO., LTD., Japan, 2008, p. 14–15.

Seznam obrázků, tabulek a grafů

POPIS	STRANA
Tab. č. 1 Parametry trombocytů dle doporučení ČHS	30
Tab č. 2 Parametry erytrocytů dle doporučení ČHS	31
Tab č. 3 Parametry leukocytů dle doporučení ČHS	32
Tab č. 4 Vyšetření krevního obrazu pacient č. 1	54
Tab č. 5 Biochemické vyšetření pacient č. 1	55
Tab č. 6 Vyšetření krevního obrazu pacient č. 2	60
Tab č. 7 Biochemické vyšetření pacient č. 2	61
Obr. č. 1 megakaryocyt I typu	12
Obr č. 2 megakaryocyt II typu	13
Obr č. 3 megakaryocyt III typu	13
Obr č. 4 trombocyty	14
Obr č. 5 proerytroblast	15
Obr č. 6 bazofilní erytroblast	16
Obr č. 7 polychromní erytroblast	16
Obr č. 8 ortochromní erytroblast	17
Obr č. 9 retikulocyty	17
Obr č. 10 erytrocyty a leukocyt	18
Obr č. 11 monoblast	20
Obr č. 12 promonocyt	20
Obr č. 13 monocyt	21
Obr č. 14 monocyt	21
Obr č. 15 monocyt	21
Obr č. 16 myeloblast	22
Obr č. 17 promyelocyt	22
Obr č. 18 neutrofilní myelocyt	23
Obr č. 19 eozinofilní myelocyt	23
Obr č. 20 bazofilní myelocyt	23
Obr č. 21 neutrofilní metamyelocyt	23

POPIS	STRANA
Obr č. 22 eozinofilní metamyelocyt	23
Obr č. 23 neutrofilní tyč	24
Obr č. 24 eozinofilní tyč	24
Obr č. 25 bazofilní tyč	24
Obr č. 26 neutrofilní segment	24
Obr č. 27 eozinofilní segment	25
Obr č. 28 bazofilní segment	25
Obr č. 29 lymfoblast	26
Obr č. 30 prolymfocyt	26
Obr č. 31 malý lymfocyt	27
Obr č. 32 velký lymfocyt	27
Obr č. 33 LGL lymfocyt	28
Obr č. 34 plazmatická buňka	28
Obr č. 35 Mottova buňka	28
Obr č. 36 KD pacient č. 1	56
Obr č. 37 KD pacient č. 1	57
Obr č. 38 KD pacient č. 1	58
Obr č. 39 KD pacient č. 1	59
Obr č. 40 KD pacient č. 2	62
Obr č. 41 KD pacient č. 2	63
Obr č. 42 KD pacient č. 2	64

Seznam zkratek

ADP	Adenosindifosfát
ALP	Alkalická fosfatáza
ALT	Alaninaminotransferáza
APO AI	Apolipoprotein AI
APO B	Apolipoprotein B
APTT	Aktivovaný parciální tromboplastinový test
AST	Aspartátamonotransferáza
ATP	Adenosintrifosfát
Ca ²⁺	Vápenaté ionty
CD znaky	Diferenciační antigeny
Cl	Chloridy
CNS	Centrální nervový systém
CO ₂	Oxid uhličitý
CRP	C-reaktivní protein
Cu	Měď
ČHS	Česká hematologická společnost
DDD	Doporučená denní dávka
DM 2	Diabetes mellitus druhého typu
DNA	Deoxyribonukleová kyselina

EBR	Ery massa
EBV	Virus Epstein-Bárové
FA	Farmakologická anamnéza
Fbg	Fibrinogen
Fe	Železo
Fe ²⁺	Ionty dvojmocného železa
Fe ³⁺	Ionty trojmocného železa
FII	Koagulační faktor II
FIX	Koagulační faktor IX
FV	Koagulační faktor V
FVII	Koagulační faktor VII
FVIII	Koagulační faktor VIII
FX	Koagulační faktor X
FXI	Koagulační faktor XI
FXIII	Koagulační faktor XIII
GA	Gestační anamnéza
GIT	Gastro-intestinální trakt
GMT	γ -glutamyltransferáza
Hb	Hemoglobin
Hb Gower	Embryonální hemoglobin
HbF	Fetální hemoglobin

HCT	Hematokrit
HDL	Vysokodenzí lipoproteiny
HFR	Nezralé retikulocyty
K ⁺	Draslík
KD	Kostní dřeň
LD	Laktát dehydrogenáza
LDL	Nízkodenzní lipoprotein
LFR	Zralé retikulocyty
MALL gen	Mixed lineageleukemia gen
MCV	Střední objem erytrocytů
MFR	Středně zralé retikulocyty
Mg	Hořčík
MCH	Průměrné množství hemoglobinu v erytrocytu
MCHC	Průměrná koncentrace hemoglobinu v erytrocytech
MGG	May-Grünwald Giemsa
N/C poměr	Nukleo/cytoplazmatický poměr
Na ⁺	Sodík
NO	Nynější anamnéza
NRBC	Normoblasty
O ₂	Kyslík
OA	Osobní anamnéza

P	Fosfor
PC	Protein C
PDGF	Destičkový růstový faktor
PF4	Destičkový faktor 4
PK	Periferní krev
PLT	Trombocyty
PS	Protein S
PT	Protrombinový test
PZ	Protein Z
RA	Rodinná anamnéza
RBC	Počet erytrocytů
RDW-CV	Šíře distribuce erytrocytů
RET	Retikulocyty
RET-HBG	Hemoglobin v retikulocyту
RNA	Ribonukleová kyselina
SERMs	Selektivní modulátory estrogenových receptorů
TF	Tkáňový faktor
TfR	Transferin
TGA	Triacylglycerol
tPA	Tkáňový aktivátor plazminogenu
USA	Spojené státy Americké

vWF	von Willebrandův faktor
WHO	Světová zdravotnická organizace